

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



CARACTERIZAÇÃO DA INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM CÃES E GATOS E UTILIZAÇÃO
DE “FORMULA FOR RATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY” NA AVALIAÇÃO DA
ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA EM PORTUGAL

CARLA SOFIA SIMÕES SALAS

ORIENTADOR:

Dr. Pedro Luís Pires Almeida de Pinho Lopes

COORIENTADORA:

Doutora Maria Constança Matias Ferreira

Pomba

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



CARACTERIZAÇÃO DA INFEÇÃO DE TRATO URINÁRIO EM CÃES E GATOS E UTILIZAÇÃO
DE “FORMULA FOR RATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY” NA AVALIAÇÃO DA
ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA EM PORTUGAL

CARLA SOFIA SIMÕES SALAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Manuela Castilho Monteiro de
Oliveira

VOGAIS:

Doutor Rodolfo Assis de Oliveira Leal
Dr. Pedro Luís Pires Almeida de Pinho Lopes

ORIENTADOR:

Dr. Pedro Luís Pires Almeida de Pinho Lopes

COORIENTADORA:

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Carla Sofia Simões Salas

Título da Dissertação: Caracterização da infeção do trato urinário em cães e gatos e utilização de “Formula for Rational Antimicrobial Therapy” na avaliação da antibioterapia empírica em Portugal.

Designação do curso de Mestrado: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra: Clínica

Declaro sob compromisso de honra que a dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

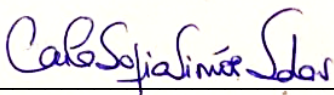
Retenho todos os direitos de autor relativos à dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto:

DISPONIBILIZAÇÃO IMEDIATA DO CONJUNTO DO TRABALHO PARA ACESSO MUNDIAL.

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 15 de Março de 2021

Assinatura:  _____

Agradecimentos

Ser médica veterinária tem sido uma experiência enriquecedora, com muitos momentos felizes e gratificantes, mas também, com muitos outros, difíceis, de desalento, frustração e mesmo desencanto.

Assim é a vida e assim tem sido para mim a profissão, um misto de emoções.

Este trabalho, que aqui apresento, prolongou-se por mais tempo do que inicialmente planeei, fruto de percalços de percurso, acontecimentos inesperados e um dia a dia sempre bastante preenchido!

O meu primeiro agradecimento é para a Professora Constança, que foi sempre compreendendo as minhas pausas, sem nunca deixar de me apoiar e ser paciente. Muito obrigado pelo incentivo, confiança, carinho e por tudo o que aprendi.

À Cátia Marques, incontáveis “obrigados” pelo apoio, paciência, compreensão. A nossa amizade é um dos acrescentos mais valiosos que este projeto proporcionou!

Um obrigado sentido à Adriana Belas, sempre disponível para ajudar, apoiar, rever! E continuaremos em contacto!

Aos meus colegas de trabalho, que compartilharam o início deste meu projeto e trocaram turnos e folgas, um enorme obrigado. À Diana Kolinski, à Daniela Aguiar, à Rita Pinho Lopes e claro, ao meu orientador e diretor clínico, Pedro Pinho Lopes.

Para finalizar, à minha família, mãe, pai, mana, cunhado e sobrinha. O apoio é sempre incondicional, o carinho inesgotável. São “a minha luz” quando o caminho escurece e o ânimo esmorece.

E sempre comigo, o meu núcleo, ao Gil e à Filó, que me dão a força necessária para cada dia!

Apoio Financeiro

Este trabalho foi financiado pelo Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER) através do Programa Operacional Factores de Competitividade (COMPETE) e por fundos nacionais atribuídos pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) através do projeto UID/CVT/00276/2013 e UID/CVT/00276/2020 (CIISA - Center for Interdisciplinary Research in Animal Health). Este trabalho foi também financiado pelo projeto JPIAMR/0002/2016 (PETRisk Consortium) atribuído pela Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance.



Resumo - Caracterização da ITU em cães e gatos e utilização de FRAT na avaliação da antibioterapia empírica em Portugal.

As infeções do trato urinário (ITU) são frequentes em cães e gatos e embora a escolha do antimicrobiano deva idealmente basear-se no resultado do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA), é muitas vezes administrado empiricamente. A fórmula FRAT (*Formula Rational Antimicrobial Therapy*) auxilia esta escolha empírica tendo por base dados epidemiológicos locais. Este trabalho incluiu 2 estudos. No estudo 1 fez-se a caracterização clínica de uma população de cães e gatos com ITU. No estudo 2 foi aplicada a FRAT a dados retrospectivos obtidos ao longo de 17 anos.

No estudo 1, foram incluídos cães e gatos, da grande Lisboa, com suspeita de ITU (N=154). Foi realizada urocultura, urianálise e um inquérito epidemiológico de forma a caracterizar a ITU e os seus fatores predisponentes. No estudo 2, foram analisados retrospectivamente os antibiogramas obtidos de uroculturas positivas realizadas em cães e gatos, na zona de Lisboa, entre 1999-2016 (N=940). Os TSAs seguiram as recomendações CLSI. Foi estimada a frequência etiológica e calculado o índice FRAT para os principais antimicrobianos no tratamento de ITU em animais de companhia. Apenas foram consideradas as espécies bacterianas isoladas em mais de 2,5% das uroculturas.

No estudo 1, as ITU foram diagnosticadas com maior frequência em cães do que em gatos ($p<0.05$), em cadelas ($p<0.05$) e em animais com mais de 8 anos. Os sinais clínicos mais frequentes foram hematuria (40%) e polaquiúria (24,6%). A presença de piúria, bacteriúria e doenças concomitantes esteve significativamente associada ao diagnóstico de ITU ($p<0.05$).

No estudo 2, *Escherichia coli* foi a bactéria mais frequente em cães (46%, $n=343/700$) e gatos (39%, $n=104/240$). O FRAT para amoxicilina (AMX), amoxicilina/clavulanato (AMC), cefalosporinas de 3ª geração, trimetoprim/sulfametoxazol, fluoroquinolonas de 2ª geração e gentamicina variou entre 52,97%-91,32% em cães e 45,09%-80,61% em gatos. O índice FRAT da AMX foi $<53\%$ em ambas as espécies. Nos cães, observou-se uma diminuição do índice FRAT para todos os antimicrobianos quando comparado o período 1999-2007 e 2008-2016. Em ambas as espécies, a AMC mostrou-se adequada para o tratamento empírico.

Os dados obtidos no estudo 1, em Lisboa, estiveram em conformidade com dados previamente publicados noutras regiões do mundo. Nomeadamente na maior frequência de ITU em cadelas e na associação de piúria, bacteriúria e doenças concomitantes com ITU. O Estudo 2, demonstrou que a AMX isolada não parece ser uma boa opção empírica na região de Lisboa para cães e gatos com ITU. Contudo, a AMC mantém-se entre os antimicrobianos com maior índice FRAT pelo que se devem seguir as recomendações do ISCAID a respeito deste antimicrobiano.

Palavras-chave: FRAT, ITU, antimicrobiano, animais de companhia, resistência.

Abstract - Characterization of UTI in dogs and cats and use of FRAT in the evaluation of empirical antibiotic therapy in Portugal.

Urinary tract infections (UTI) are frequent in dogs and cats and although the antimicrobial choice should ideally be based on an antimicrobial susceptibility test (AST), is often given empirically. The FRAT (Formula Rational Antimicrobial Therapy) helps in this empirical choice and is based on epidemiological local data. This report includes 2 studies. In study 1 it was done the clinical characterization of a population of dogs and cats with UTI. In study 2, FRAT was applied to 17 years retrospective data.

In study 1, were included dogs and cats from the Lisbon area, with a suspicion of UTI (N=154). Uroculture, urinalysis and an epidemiologic inquiry was done in order to characterize the UTI and its predisposing factors. In study 2, the antibiograms obtained from positive urocultures of dogs and cats from de Lisbon area, between 1999-2016, were retrospectively analyzed (N=940). The ASTs followed CLSI recommendations. The etiological frequency was estimated and the FRAT factor was obtained for the most used antimicrobials for UTI therapy in companion animals. Only bacterial species isolated in more than 2,5% of the urocultures were considered.

In study 1, UTI was more frequently diagnosed in dogs than in cats ($p<0.05$), in female dogs ($p<0.05$) and in animals over 8 years old. The most common clinical signs were hematuria (40%) and polakuria (24,6%). The existence of pyuria, bacteriuria and comorbidities were significantly associated to UTI diagnosis ($p<0.05$).

In study 2, *Escherichia coli* was the most frequent bacteria in dogs (46%, $n=343/700$) and cats (39%, $n=104/240$). FRAT for amoxicillin (AMX), amoxicillin/clavulanate (AMC), 3rd generation cephalosporins, trimethoprim/sulfamethoxazole, 2nd generation fluoroquinolones and gentamicin wavered between 52,97%-91,32% in dogs and 45,09%-80,61% in cats. FRAT factor of AMX was $<53\%$ in both species. In dogs, the FRAT factor to all antimicrobials reduced when the 1999-2007 and 2008-2016 periods were compared. In both species, AMC showed to be adequate for empirical therapy.

Data obtained in study 1 are in agreement with previously published data from other areas of the world. Namely in the more frequency of UTI in female dogs and the association of pyuria, bacteriuria and comorbidities. Study 2, demonstrated that single AMX doesn't seem to be a good empirical option in the Lisbon area, for UTI in dogs and cats. However, AMC remains between the antimicrobials with a higher FRAT factor, therefore ISCAID recommendations for this antimicrobial should be followed.

Key-words: FRAT, UTI, antimicrobial, companion animals, resistance

Índice

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO.....	17
1.1.1	FATORES PREDISPOONENTES	17
1.1.2	ETIOLOGIA	19
1.1.3	SINTOMATOLOGIA	20
1.1.4	DIAGNÓSTICO.....	20
1.1.4.1	Urianálise	21
1.1.4.2	Urocultura e Teste de Suscetibilidade a Antibióticos (TSA)	22
1.1.5	TRATAMENTO	24
1.1.5.1	Antibióticos β -Lactâmicos	26
1.1.5.2	Trimetoprim/Sulfamida (combinação de diaminopirimidina com sulfamida)	28
1.1.5.3	Fluoroquinolonas	28
1.1.5.4	Gentamicina	29
1.1.5.7	Fosfomicina	30
1.1.6	PROPOSTAS TERAPÊUTICAS DA ISCAID	31
1.1.7	CLASSIFICAÇÃO DAS ITU.....	32
1.1.7.1	ITU simples não complicada.....	32
1.1.7.2	ITU complicada.....	33
1.1.7.3	Bacteriúria sub-clínica	34
1.1.7.4	Cateteres urinários	34
1.1.7.5	Pielonefrite.....	34
1.1.7.6	Principais alterações introduzidas nas <i>guidelines</i> ISCAID 2019.....	35
1.1.8	ANTIMICROBIANOS CRITICAMENTE IMPORTANTES PARA O HOMEM.....	35
1.1.9	RESISTÊNCIAS E USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS EM PORTUGAL E NA EUROPA	36
1.2	FÓRMULA PARA O USO RACIONAL DOS ANTIMICROBIANOS.....	38
2	INVESTIGAÇÃO CLÍNICA	42
2.1	CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE UMA POPULAÇÃO DE ANIMAIS DE COMPANHIA COM INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM LISBOA.	42
2.1.1	OBJECTIVOS.....	42
2.1.2	MATERIAL E MÉTODOS	42
2.1.2.1	Inclusão de casos clínicos de animais de companhia com ITU.....	42
2.1.2.2	Colheita e processamento das amostras	43

2.1.2.3 Inquérito.....	44
2.1.2.4 Análise estatística.....	44
2.1.3 RESULTADOS	45
2.1.3.1 Caracterização clínica	45
2.2 DETERMINAÇÃO DA “FRAT” PARA INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO EM ANIMAIS	
DE COMPANHIA EM PORTUGAL.....	53
2.2.1 OBJECTIVO.....	53
2.2.2 MATERIAIS & MÉTODOS	53
2.2.2.1 Bacterioteca	53
2.2.2.2 Susceptibilidade aos antimicrobianos	53
2.2.2.3 Análise de dados	53
2.2.3 RESULTADOS	54
2.2.3.1 Etiologia.....	54
2.2.3.2 Aplicação da FRAT	55
3 DISCUSSÃO	60
4 CONCLUSÕES FINAIS	66
5 BIBLIOGRAFIA.....	68

Índice de Figuras

Figura 1 - Placa de teste de difusão de disco (foto original).	22
Figura 2 - Placa do teste de CIM (foto original).....	23
Figura 3 - β -Lactâmico e anel β -lactâmico (adaptado de Khan Academy, 2020).	26
Figura 4 - Fórmula para o uso racional dos antimicrobianos	38

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Resistências intrínsecas dos agentes etiológicos deste estudo a antimicrobianos utilizados com regularidade.	25
Tabela 2 – Interpretação quantitativa da urocultura de cães e gatos ^a (UFC/ml) (adaptado de Bartges, 2004).	44
Tabela 3 – Distribuição das comorbilidades encontradas nos casos positivos em cães.	49
Tabela 4 – Distribuição das comorbilidades encontradas nos casos positivos em gatos.	49
Tabela 5 – Distribuição do número de casos em relação à escolha da antibioterapia empírica e <i>outcome</i> terapêutico.	52
Tabela 6 - Resultados da FRAT aplicada às amostras de cão no período 1999-2016.	56
Tabela 7 - Resultados da FRAT aplicada às amostras de gato no período 1999-2016.	57
Tabela 8 – Resultados da FRAT aplicada às amostras de cão no período entre 1999-2007	58
Tabela 9 – Resultados da FRAT aplicada às amostras de cão no período entre 2008-2016.	59

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Caracterização da população em estudo (n=154 casos).	45
Gráfico 2 - Distribuição da ITU por espécie e sexo.....	46
Gráfico 3 – Representação gráfica da distribuição da ITU por idade.	46
Gráfico 4 – Distribuição dos sinais clínicos mais comuns de ITU.....	47
Gráfico 5 – Distribuição da piúria e bacteriúria.	47
Gráfico 6 – Distribuição de ITU simples e ITU complicada por espécie.	48
Gráfico 7 – Representação gráfica da relação das comorbilidades com a ITU.	48
Gráfico 8 – Representação gráfica da etiologia na amostra felina.	50
Gráfico 9 – Representação gráfica da etiologia na amostra canina.	50
Gráfico 10 – Representação simplificada do resultado terapêutico do antimicrobiano escolhido empiricamente.	51
Gráfico 11 - Distribuição da prevalência dos agentes etiológicos das amostras de cães. ...	54
Gráfico 12 - Distribuição da prevalência dos agentes etiológicos das amostras de gatos. ..	54

Índice de Anexos

Anexo 1 – Inquérito epidemiológico do estudo 1	78
---	-----------

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

AMC	Associação de amoxicilina com ácido clavulânico
AMX	Amoxicilina
BID	Administração de medicação duas vezes ao dia
CBM	Concentração bactericida mínima
CEF3 ^a G	Cefalosporinas de 3 ^a geração
CIA	“Critically importante antimicrobials”; antimicrobianos criticamente importantes
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	“Clinical & Laboratory Standards Institute”; Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais
CN	Gentamicina
DNA	“Deoxyribonucleic acid”, ácido desoxirribonucleico
ESBL	“Extended spectrum β -lactamase”; β -lactamase de espectro alargado
EUCAST	“European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”; Comité Europeu de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos
FI	Fator de impacto
FLUORQ2 ^a G	Fluoroquinolonas de 2 ^a geração
FRAT	“Formula for Rational Antimicrobial Therapy”; Formula para uma terapia antimicrobiana racional
IM	intra-muscular
ISCAID	“International Society for Companion Animal Infectious Diseases”
ITU	Infeção do trato urinário
IV	Intra-venosa
MDR	“Multidrug resistant”; multirresistente a fármacos
MRSP	“Methicillin- resistant <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> ”; <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> resistentes à metilina
PBP	“Penicillin-binding proteins”; proteínas de ligação à penicilina
PO	Administração “per os”
SC	Sub-cutâneo
SXT	Associação de trimetoprim com sulfametoxazol
TID	Administração de medicação três vezes ao dia
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
UFC/ml	Unidades formadoras de colónias por mililitro

1 INTRODUÇÃO

1.1 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

A infecção do trato urinário (ITU) bacteriana acontece quando as bactérias aderem, multiplicam-se e persistem numa porção do trato urinário, apoiadas numa falha do sistema imunitário do hospedeiro (Olin and Bartges 2015). Alguns estudos indicam que a ITU ocorre em 14% dos cães que visitam uma clínica veterinária durante a sua vida (Ling et al. 2001; Thompson et al. 2011). Em relação aos gatos, existem dados distintos de prevalência de ITU, na bibliografia (Westropp 2011). Estudos em gatos com sinais clínicos de doença do trato urinário inferior (disúria, estrangúria, polaquiúria) consistentemente mostraram que a prevalência de uroculturas bacterianas positivas é inferior a 3% (Kruger et al. 1991; Buffington et al. 1997). No entanto, estudos mais recentes na Europa, reportaram prevalências superiores de UTI, entre os gatos com doença do trato urinário inferior (Gerber et al. 2005; Sævik et al. 2011; Lund et al. 2013; Dorsch et al. 2014). A ITU é assim uma importante doença que afeta os animais de companhia e motiva frequentemente a utilização de antimicrobianos.

O trato urinário dispõe de uma grande capacidade para se proteger de infeções bacterianas, facto este importante dada a sua proximidade com o ânus. A primeira linha de defesa inclui mecanismos como o comprimento e a existência de zonas de alta pressão dentro da uretra, pregas longitudinais na uretra proximal que aprisionam as bactérias e peristaltismo que resulta num fluxo unilateral de urina. Estes mecanismos de defesa são complementados pelas barreiras de defesa da mucosa que previnem a migração e colonização das bactérias e consistem numa camada de glicosaminoglicanos, anticorpos, propriedades antimicrobianas intrínsecas da mucosa e exfoliação celular. A própria composição da urina tem ação bactericida através da sua acidez, alta concentração de ureia e elevada densidade. O frequente e completo esvaziamento da bexiga é também essencial na expulsão das bactérias (Chew et al. 2011; Litster et al. 2011). A ocorrência da ITU está deste modo relacionada com a falha destes mecanismos de defesa e em algumas situações, com a existência de fatores predisponentes de natureza anatómica, funcional ou secundária a doenças concomitantes.

1.1.1 FATORES PREDISPONENTES

Não obstante a existência de vários mecanismos de defesa contra a infecção do trato urinário, algumas bactérias são bem-sucedidas e instalam-se, seja pela quebra dos mecanismos de defesa do hospedeiro (anatómicos ou funcionais), presença de doenças que aumentam a probabilidade de infecção e/ou pela elevada patogenicidade das bactérias envolvidas. São muitos os fatores que predispõem os animais de companhia a ITU.

No cão e no gato, a ITU parece ser mais frequente em fêmeas (Ling et al. 2001; Seguin et al. 2003; Gerber et al. 2005; Litster et al. 2009) e em animais de idade avançada

(Lekcharoensuk et al. 2001; Ling et al., 2001; Bailiff et al. 2008). As possíveis explicações de forma resumida, são, para a questão do sexo, o menor comprimento da uretra das fêmeas (Seguin et al. 2003) e a possível fragilidade da imunidade em animais idosos (Bailiff et al. 2008). Uma baixa condição corporal também aparece associada à presença de infecção do trato urinário (Bailiff et al. 2008; Martinez-Ruzafa et al. 2012). No campo oposto do fator peso, um estudo que relacionou ITU assintomática em cães com obesidade mórbida (Wynn et al. 2016), encontrou uma prevalência acrescida nestes animais. A diminuição da mobilidade, relacionada com artroses/dor articular, comuns em cães obesos, pode diminuir a frequência de esvaziamento da bexiga, por relutância do cão em andar/passear assim como a existência de pregas de pele nas áreas da base da cauda e perineal, zonas com presença de bactérias, que podem ascender, e deste modo causar a ITU (Olin and Bartges 2015; Wynn et al. 2016). A relação entre procedimentos cirúrgicos urogenitais, como é o caso da uretostomia e a ITU, tem sido encontrada em alguns estudos (Griffin and Gregory 1992; Osborne et al. 1996; Martinez-Ruzafa et al. 2012) não sendo, no entanto, a cirurgia em si o fator de risco direto mas sim a alteração de determinadas condições, como o encurtamento da uretra e o aumento do orifício exterior. A ITU associada à cateterização uretral é uma comum complicação da algaliação, pois o sistema de defesa do hospedeiro pode ser derrubado se forem introduzidas suficientes bactérias. Vários estudos sugerem a algaliação como fator predisponente e outros que o risco de infecção aumenta com o período de tempo de cateterização (Ogeer-Gyles et al. 2006; Bubenik et al. 2007; Martinez-Ruzafa et al. 2012; Smee et al. 2013a; Olin and Bartges 2015). A prostatite pode atuar como fator predisponente de uma ITU ou ser uma comorbilidade (Chew et al. 2011; Smee et al. 2013b; Olin and Bartges 2015). A próstata tem mecanismos protetores locais que previnem a colonização e consequente infecção e é provável que a prostatite bacteriana (difusa ou localizada) ocorra devido à quebra destas defesas do hospedeiro ou secundariamente a outras doenças prostáticas como neoplasia ou hiperplasia prostática benigna. A urolitíase é um fator predisponente de ITU no cão (Hamaide et al. 1998). Os urólitos podem danificar o uroepitélio e predispor os cães e os gatos a ITU, mas a infecção também pode resultar em urolitíase. A formação de urólitos de estruvite frequentemente ocorre secundariamente a infecção causada por determinadas bactérias, mas existem diferenças entre cães e gatos. Nos cães, maioritariamente existe infecção enquanto nos gatos, os urólitos podem ser estéreis (Hamaide et al. 1998; Gatoria et al. 2006; Smee et al. 2013b). Seja por ser fator predisponente ou como consequência, a ITU com urolitíase é uma infecção complicada pois as bactérias incorporadas na matriz do urólito são mais difíceis de alcançar pelos antimicrobianos (Olin and Bartges 2015).

A existência de alterações anatômicas ou doenças que promovam a retenção de urina ou comprometam a micção normal (ex: obstrução urinária, doenças neurológicas, neoplasia vesical) aumentam o risco de desenvolvimento de ITU (Bubenik and Hosgood, 2008;

Budreckis et al. 2015). De igual modo, as doenças que comprometam o sistema imunitário do animal ou alterem a composição da urina, apresentando uma densidade urinária baixa (isostenúria) também têm sido consideradas como fator predisponente da infecção, no último exemplo, pela ausência das propriedades bacteriostáticas da urina concentrada (Bailiff et al. 2008). É o caso da diabetes mellitus no cão e no gato, o hiperadrenocorticism no cão e o hipertireoidismo e doença renal crônica no gato (Forrester et al. 1999; Bailiff et al. 2006; Mayer-Roenne et al. 2007). Ainda em relação ao sistema imunitário, temos de considerar os animais com doença oncológica, que estão a ser submetidos a quimioterapia. A neutropenia é a mais usual citopenia associada aos tratamentos citotóxicos e aumenta o risco de infecções bacterianas/septicemia (MacDonald 2009; Budreckis et al. 2015). Tratamentos prolongados com corticosteróides também promovem a ITU, por supressão da resposta imune sistêmica e local, mesmo em dose pequena e dia sim/dia não (Torres et al. 2005).

Outro fator predisponente, mas para ITU causada por bactéria multirresistente é o animal ter histórico de antibioterapia recente (os estudos variam no período de tempo considerado), pelo que a urocultura deve ser sempre efetuada (Faires et al. 2010; Hernandez et al. 2014; Wong et al. 2015). Esta relação de ITU causada por bactérias mais resistentes é também encontrada após hospitalização, suspeita já amplamente estudada em medicina humana e que se estende à medicina veterinária (Gibson et al. 2008; Cardoso et al. 2012; Pomba et al. 2017)

Na presença de uma destas situações referidas, que predispõem à ITU, é recomendada a realização de urocultura de controlo de forma a identificar a existência de infecção assintomática. Como exemplos práticos, temos o hiperadrenocorticism e o diabetes mellitus no cão, situações em que é frequente não existirem sinais clínicos e a obtenção de uma urianálise normal (Forrester et al. 1999).

Elaborando o raciocínio ao contrário, na presença de uma ITU recorrente, deve ser iniciada investigação no sentido de identificar quaisquer comorbilidades.

1.1.2 ETIOLOGIA

A etiologia bacteriana é a mais encontrada como causa de ITU, no entanto existem também causas fúngicas ou virais (Kruger and Osborne 1990; Ling et al. 2001; Pressler et al. 2003). O tratamento da ITU bacteriana requer frequentemente a utilização de antimicrobianos (Weese et al. 2011). Idealmente, a escolha de um antimicrobiano deve ser baseada em testes de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA) mas em algumas situações há necessidade de iniciar o tratamento de forma imediata para aliviar os sinais clínicos do animal. A recolha de informação sobre os agentes etiológicos mais frequentes, sobre as suas resistências intrínsecas bem como sobre a frequência de resistência local é essencial para facilitar e

orientar a escolha do antimicrobiano empírico mais adequado ao tratamento da ITU (Dorsch et al. 2015).

À semelhança do que acontece no homem, *Escherichia coli* é o agente etiológico mais comum no cão e no gato, sendo responsável por cerca de 30 a 40% das ITUs (Ling et al. 2001; Litster et al. 2007; Hall et al. 2013; Dorsch et al. 2015). Outras bactérias frequentemente isoladas em animais de companhia incluem *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp. e *Enterococcus* spp. (Féria et al. 2000; Ling et al. 2001; Litster et al. 2007; Ball et al. 2008; Hall et al. 2013; Dorsch et al. 2015).

1.1.3 SINTOMATOLOGIA

A maioria dos animais com ITU apresentam sinais clínicos associados a alterações do trato urinário inferior (bacteriúria sintomática), tais como: hematúria, polaquiúria, estrangúria, disúria, periúria, incontinência, entre outros. No caso de infecção do trato urinário superior (pielonefrite) poderemos encontrar sinais como febre, dor abdominal e piúria. Em animais com doença sistêmica ou com os mecanismos de defesa comprometidos, os sinais clínicos mais prevalentes podem ser os associados a essa doença, sendo a ITU relativamente assintomática (bacteriúria assintomática) (Chew et al. 2011).

1.1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ITU é feito com base nas informações obtidas pela anamnese, exame físico, urianálise, urocultura e TSA. As informações obtidas durante o diagnóstico da ITU permitem a sua correta classificação e localização, o que é essencial para a escolha da opção terapêutica mais adequada (Smee et al. 2013b).

Na anamnese, além dos sintomas mais diretamente relacionados com a ITU (hematúria, polaquiúria, entre outros) é relevante a recolha de informações relacionadas com possíveis alterações da dieta habitual, mudanças no ambiente do animal (de *indoor* para *outdoor* ou inverso; casa nova, como exemplos) episódios anteriores de ITU, possíveis doenças concomitantes e medicação recente (em especial antibioterapia/imunosupressores) (Martinez- Ruzafa et al. 2012; Lund et al. 2015).

O exame físico deve ser detalhado e embora possam não ser encontrados achados relevantes, este ajudará na classificação e localização da ITU. A título de exemplo, ao exame físico poderá encontrar-se febre e/ou sensibilidade à palpação abdominal/toque rectal o que acrescenta informação relevante ao diagnóstico (Smee et al. 2013b). Se na anamnese e/ou exame físico surgirem suspeitas de comorbilidades, que como sabemos podem interferir no sucesso terapêutico, outros meios complementares de diagnóstico devem ser efetuados, tais

como, hemograma, parâmetros de bioquímica sanguínea e/ou endocrinologia e imagiologia (Weese et al. 2011; Smee et al. 2013b).

1.1.4.1 Urianálise

A urianálise deverá incluir a determinação das propriedades físicas, químicas e do sedimento da urina; idealmente, deve ser efectuada durante os primeiros 60 minutos após a colheita e se refrigerada, só deve ser analisada depois de voltar a adquirir a temperatura ambiente (Reppas and Foster 2016a). As propriedades físicas da urina incluem a cor, turbidez, odor, volume e a densidade específica urinária (Reppas and Foster 2016a).

A densidade específica urinária deve ser lida num refratómetro e no caso de amostras turvas, a mesma deve ser obtida no sobrenadante após centrifugação (Reppas and Foster 2016a). A densidade específica urinária encontrada em pacientes com ITU é variável (Smee et al. 2013b). Num estudo desenhado para avaliar se a mesma seria um fator de risco para ITU (Baillif et al. 2008) não foi encontrada relação entre baixa densidade urinária e culturas positivas. No entanto, outro estudo (Mayer-Roenne et al. 2007), determinou que as ITU são relativamente comuns em gatos com hipertireoidismo, diabetes mellitus e doença renal crónica. Estas doenças são caracterizadas habitualmente por baixas densidades. Podemos apurar deste modo que a densidade específica urinária é uma informação de inestimável valor diagnóstico e que deve ser usada como complemento no diagnóstico de ITU.

As propriedades químicas da urina são avaliadas pela leitura da tira de urina, comercialmente disponibilizada por vários laboratórios. Da tira constam usualmente a medição de Ph, proteínas, urobilinogénio, nitritos, corpos cetónicos, bilirrubina, glicose, leucócitos, eritrócitos/hemoglobina e densidade específica urinária. Como já referido, esta última deve ser medida no refractómetro e os parâmetros químicos, glicosúria e proteinúria, elevam o valor da densidade específica urinária pelo que devem ser interpretados em conjunto (Reppas and Foster 2016a). No cão e gato, além da densidade urinária, também a presença de leucócitos e de nitritos na urina não deve ser determinados pela leitura da tira urinária

(Vail et al. 1986; Chew and diBartola 1998; Defontis et al. 2013).

Por último, em termos de urianálise, o exame do sedimento vai permitir a identificação de leucócitos (piúria), bactérias (bacteriúria) e cristais, para enumerar os mais importantes no âmbito das ITU (Reppas and Foster 2016b). Trabalhos desenvolvidos sobre o tema (Swenson et al. 2004; Swenson et al. 2011) concluíram que as preparações coradas promovem uma observação mais correta dos elementos presentes no sedimento.

1.1.4.2 Urocultura e Teste de Suscetibilidade a Antibióticos (TSA)

A urocultura seguida de TSA é o exame de diagnóstico considerado essencial (Weese et al., 2011), pois confirma a existência de bacteriúria, identifica a ou as bactérias responsáveis pela mesma e, quando necessária, a antibioterapia mais adequada. É de vital importância que o método de colheita de urina efetuado (cistocentese, algaliação ou jato livre) seja indicado ao laboratório, para uma correta avaliação dos resultados da cultura.

Em amostras colhidas por cistocentese, a bacteriúria é considerada significativa se contiver $\geq 10^3$ unidades formadoras de colónias por ml (UFC/ml) (Bartges 2004; Weese et al. 2011). As amostras colhidas por algaliação com contagens de $\geq 10^4$ UFC/ml em machos e $\geq 10^5$ em fêmeas, são consideradas significativas. As colheitas por jato livre apresentam um risco potencial de contaminação e segundo as *guidelines* não são amostras válidas para cultura (Weese et al. 2011); no entanto, são efetuadas e usadas, tendo sido sugerido que contagens de $\geq 10^5$ nos cães e $\geq 10^4$ nos gatos seriam significativas (Bartges 2004; Weese et al. 2011).

Os métodos mais frequentemente utilizados para TSA são o da difusão de disco ou também denominado de método de Kirby-Bauer (Figural 1) e o da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) (Figura 2), os quais devem ser realizados de acordo com normas padrão, como por exemplo as publicadas pelo CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) ou pelo EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (Weese et al. 2011).



Figura 1 - Placa de teste de difusão de disco (foto original).

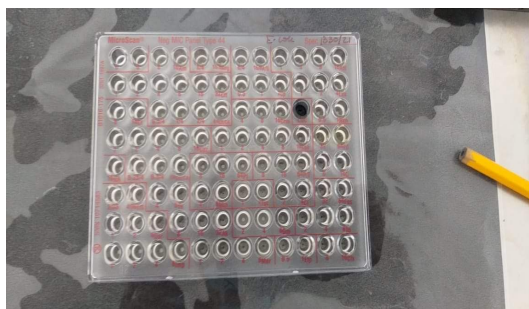


Figura 2 - Placa do teste de CIM (foto original).

O método da difusão em disco utiliza placas de Mueller Hinton Agar (MHA) inoculadas com uma suspensão do agente previamente isolado, nas quais são colocados discos impregnados de antimicrobiano. As placas vão a incubar a 37°C durante 18 a 24 horas, período após o qual é estimada a suscetibilidade dos microrganismos através da medição do halo de inibição de multiplicação das bactérias em torno de cada disco. Este halo é interpretado com base em critérios clínicos padronizados, possibilitando classificar o agente patogénico como sensível, intermédio ou resistente ao antimicrobiano considerado (Bartges 2004; Smee et al. 2013b).

O método da CIM permite determinar qual a menor concentração de antimicrobiano capaz de inibir completamente a multiplicação do agente patogénico isolado. Para este efeito é produzida uma suspensão bacteriana a partir da cultura inicial do agente a qual é posteriormente inoculada e incubada em placas de 96 poços contendo diluições seriadas de antimicrobianos. Após o período de incubação é feita a leitura dos resultados macroscopicamente, identificando a CIM seguida da classificação do agente como resistente, suscetível ou intermédio com base em critérios clínicos padronizados (Bartges 2004; Smee et al. 2013b).

Quando uma bactéria é classificada como suscetível significa que existe uma elevada probabilidade de sucesso terapêutico (80%) associada à escolha desse antimicrobiano. No caso de ser classificada como intermédio significa que existe hipótese de sucesso terapêutico se forem calculadas as necessárias alterações à posologia habitual. Por último, se o agente for resistente é provável que não ocorra sucesso terapêutico com esse antimicrobiano (Smee et al. 2013b).

A CIM, por ser um método quantitativo, permite o ajuste da posologia quando possível, o que pode ser muito útil em ITU multirresistentes para as quais as opções terapêuticas são diminutas.

1.1.5 TRATAMENTO

O tratamento das ITU bacterianas depende frequentemente da utilização de antimicrobianos e o sucesso terapêutico está diretamente relacionado com a sua correta utilização. Os antimicrobianos incluem os antibióticos, que são produzidos por organismos vivos, e outros compostos, sintéticos e semi-sintéticos, e todos partilham a mesma função que é impedir o crescimento de outros organismos (Morley et al. 2005). Um recente estudo, realizado em clínicas veterinárias na Dinamarca, concluiu a existência de sobre-prescrição de antimicrobianos em suspeita de ITU em cães (Sørensen et al. 2018). Os resultados revelaram não só a sobre-utilização dos antimicrobianos bem como a não interrupção dos mesmos após a chegada de urocultura negativa e não haver transição para um antimicrobiano de primeira linha, após teste de sensibilidade com essa orientação (*de-escalation*). Os autores ressaltam ainda a hipótese de *bias* no sentido de os resultados serem conservativos, ou seja, subvalorizarem a real sobre-prescrição pois o estudo foi prospectivo.

Os antimicrobianos a utilizar deverão atingir elevadas concentrações na urina e/ou no parênquima renal consoante a localização da infecção (Weese et al. 2011; Smee et al. 2013b). Adicionalmente, a escolha do antimicrobiano a utilizar deverá ter em linha de conta as resistências intrínsecas e adquiridas do agente microbiano identificado.

A resistência intrínseca, primária ou inata, descreve o estado de insensibilidade geral de uma bactéria a um antimicrobiano específico ou a uma classe de antimicrobianos. A resistência intrínseca é uma propriedade da bactéria, específica do género ou da espécie (Schwarz et al. 2016). Esta insensibilidade é devida à ausência ou inacessibilidade das estruturas alvo nas bactérias. Como exemplos, a resistência aos β -lactâmicos e glicopeptídeos das bactérias sem parede celular (*Mycoplasma* spp.) ou a resistência à vancomicina das bactérias Gram-negativas pelo facto da vancomicina ser incapaz de penetrar a membrana exterior. Outra razão, é a presença de sistemas de exportação ou a produção de enzimas inativadoras específicas de espécie em algumas bactérias como por exemplo a produção de AmpC β -lactamase em certas *Enterobacteriaceae*. Ainda, algumas bactérias, como os enterococos podem usar folatos exógenos não sendo assim dependentes de uma síntese funcional de folato. Como consequência, são intrinsecamente resistentes aos inibidores da síntese de folatos, como o trimetoprim – sulfamida (van Duijkeren et al. 2017). A Tabela 1 pretende de forma simplificada apresentar as principais resistências intrínsecas dos agentes etiológicos mais prevalentes no presente trabalho, nomeados por género. A informação que disponibiliza não substitui de forma alguma a realização de um TSA nem a consulta das regras emitidas pelo EUCAST (2020).

A resistência adquirida é uma propriedade específica da estirpe e que pode ser devida à aquisição de novos genes de resistência ou à mutação dos genes celulares. Podemos diferenciar três tipos básicos de mecanismos de resistência: (a) inativação enzimática por

desintegração ou modificação química do antimicrobiano, (b) acumulação intracelular reduzida por decréscimo do influxo e/ou acréscimo do efluxo de antimicrobiano, e (c) modificação das zonas-alvo do antimicrobiano na célula bacteriana (Schwarz et al. 2016).

Os antimicrobianos podem ser classificados segundo as suas características, nomeadamente: mecanismo de ação, modo de suspensão da multiplicação das bactérias e espectro de atividade (Morley et al. 2005; Giguère 2013).

Tabela 1 – Resistências intrínsecas dos agentes etiológicos deste estudo a antimicrobianos utilizados com regularidade.

Agente etiológico/Antimicrobiano	AMX	AMC	CEF 3ª ger.	SXT	FluoroQ 2ª ger.	CN
<i>Enterobacter</i> spp.	R	R	S	S	S	S
<i>Enterococcus</i> spp.	S	S	R	R	R	R ²
<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Klebsiella</i> spp.	R	S	S	S	S	S
<i>Proteus</i> spp.	S ¹	S	S	S	S	S
<i>Pseudomonas</i> spp.	R	R	R	R	S	S
<i>Staphylococcus</i> spp.	R	S	S	S	S	S

Legenda: ¹Para espécies mais comuns em ITU de animais de companhia. ²Em alta dose são susceptíveis. R=resistente; S=sensível; AMX=amoxicilina; AMC=amoxicilina/ácido clavulânico; CEF=cefalosporinas; SXT=trimetoprim/sulfadiazina; FluoroQ=fluoroquinolonas; CN=gentamicina. Adaptado de EUCAST (2020).

Os mecanismos de ação dos antimicrobianos sobre as bactérias são: inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, inibição da síntese dos ácidos nucleicos, inibição da síntese do ácido fólico e inibição da função da membrana celular. O modo de suspensão da multiplicação dos agentes bacterianos pode ser bacteriostático ou bactericida (Morley et al. 2005; Giguère 2013). O espectro de actividade é relacionado com as características das próprias bactérias e sendo assim o antimicrobiano pode ter efeito contra Gram-negativas ou Gram-positivas, aeróbias ou anaeróbias (Giguère 2013).

O objectivo da antibioterapia é induzir e manter níveis eficazes de antimicrobianos no local de infeção, durante o tempo suficiente para permitir que os mecanismos específicos e inespecíficos do sistema imunitário do paciente aniquilem a bactéria. Para atingir este objectivo são importantes alguns conceitos como é o caso da CBM (concentração bactericida mínima) e da CIM (concentração inibitória mínima); um antimicrobiano bacteriostático tem um ratio CBM/CIM grande e no inverso, um antimicrobiano bactericida tem um ratio CBM/CIM pequeno; outro fator importante na dosagem é se o antimicrobiano é concentração-dependente ou tempo-dependente (Giguère 2013).

No tratamento de uma ITU, as concentrações urinárias do antimicrobiano são mais importantes do que as plasmáticas. Para uma terapia eficaz, a dose administrada deve manter o antimicrobiano numa concentração na urina > a 4x a CIM da bactéria, entre administrações (Dowling 1996).

O número de antimicrobianos disponíveis atualmente em medicina veterinária é limitado pelo que é essencial a sua utilização racional. De seguida serão enumerados os principais antimicrobianos utilizados no tratamento de ITU.

1.1.5.1 Antibióticos β -Lactâmicos

Este grupo caracteriza-se pela presença, na sua estrutura, de um anel β -lactâmico, composto por quatro membros. Um anel β -lactâmico é uma amida cíclica com uma estrutura em anel hetero-atômico, constituído por 3 átomos de carbono e 1 átomo de nitrogénio (Smet et al. 2010).

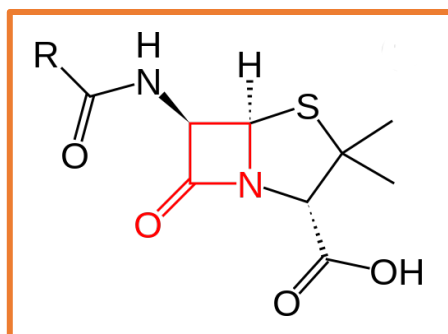


Figura 3 - β -Lactâmico e anel β -lactâmico (adaptado de Khan Academy, 2020).

Os β -lactâmicos exercem a sua ação bactericida através de dois mecanismos: pela inibição da síntese da parede bacteriana e pela indução da sua autólise. A parede bacteriana é uma estrutura que se situa por fora da membrana citoplasmática e é composta principalmente por um heteropolissacarídeo denominado peptidoglicano.

Nas bactérias Gram-positivas, a parede celular é grossa e a sua componente principal é este heteropolissacarídeo. As bactérias Gram-negativas possuem uma parede mais fina e complexa, a qual é composta por uma membrana externa formada por lípidos e proteínas e uma camada interna fina de peptidoglicanos (Suaréz and Gudíol 2009). Estes antimicrobianos interferem com a fase final da síntese dos peptidoglicanos atuando sobre as proteínas de ligação à penicilina (*penicillin-binding proteins* - PBPs). O número de PBPs varia entre as espécies de bactérias e são encontradas ligadas à membrana ou no citoplasma (Smet et al. 2010). Os β -lactâmicos atuam também pela ativação da autolisina bacteriana endógena que destrói os peptidoglicanos. As estirpes que não dispõem de autolisinas (habitualmente as estirpes sensíveis aos β -lactâmicos) inibem a sua multiplicação na presença do antimicrobiano, mas não se destroem completamente (Suaréz and Gudíol 2009).

As enzimas β -lactamases, produzidas pelas bactérias Gram-negativas, hidrolisam o anel β -lactâmico e inativam assim o antimicrobiano antes da ligação do mesmo às PBPs. Este é o principal mecanismo de resistência à ação dos β -lactâmicos nas Gram-negativas embora as Gram-positivas e as anaeróbias também possam produzir β -lactamases (Lee et al. 2001; Suárez and Gudiol 2009).

Os β -Lactâmicos podem ser divididos em penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactamos.

- Penicilinas Penam: são classificadas em 6 grupos (gerações), que correspondem à altura da sua introdução no uso clínico. Um grupo de interesse especial é o Grupo 4, das Aminobenzil Penicilinas, a Ampicilina e Amoxicilina. As aminobenzilpenicilinas são bactericidas, relativamente não tóxicas, com um espectro de atividade alargado e boa distribuição corporal. Ambas são usadas em medicina veterinária (Prescott 2013a), mas a ampicilina não está recomendada para o tratamento da ITU (Weese et al. 2011).
- Cefalosporinas: são classificadas em gerações, de acordo com o seu espectro de actividade. A 1ª geração, como a cefalotina ou a cefazolina (parentéricas) e a cefalexina ou cefadroxil (orais), têm ação contra Gram-positivos e fraca contra Gram-negativos. Não tem atividade contra *Enterobacter spp.* nem *Pseudomonas aeruginosa*. Progredindo nas gerações, as cefalosporinas de 2ª geração têm a actividade contra Gram-negativos ampliada; são exemplos a cefuroxima e a cefoxitina (parentéricas). As cefalosporinas de 3ª geração, como a ceftriaxona e a ceftazidima (parentéricas), distinguem-se pela sua elevada atividade antibacteriana e alargada resistência às β -lactamases. Apresentam maior actividade contra *Enterobacteriaceae* (Prescott 2013b). A cefovecina, pertence à 3ª geração e é uma cefalosporina semi-sintética de espectro alargado, comercializada para uso veterinário (cão e gato). A cefovecina tem ação bactericida contra Gram positivos e Gram negativos e é uma formulação para administração sub-cutânea, sendo que uma injeção cobre o período terapêutico de 14 dias (Stegemann et al. 2006). As cefalosporinas de 4ª geração (cefepima) têm um espectro de actividade semelhante ao das cefalosporinas de 3ª geração, mas com maior estabilidade à hidrólise por β - lactamases de largo espectro (ESBLs). Existe mais do que uma classificação de ESBL e uma das definições práticas, comumente utilizada é que as ESBLs são β – lactamases capazes de conferir resistência bacteriana às penicilinas, cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª gerações e ao aztreonam (mas não às cefamicinas nem aos carbapenemos) através da hidrólise destes antimicrobianos e são inibidas pelos inibidores das β - lactamases, como o ácido clavulânico (Bush et al. 1995; Paterson and Bonomo 2005). Os *Enterococcus* são intrinsecamente resistentes às cefalosporinas (Prescott 2013b).

- Carbapenemos: são de uso exclusivo humano, não estando a sua utilização autorizada para a veterinária. São derivados do *Streptomyces* spp. e têm a mais vasta atividade, comparados com qualquer outro antimicrobiano, à exceção possível da trovafloxacin. São muito ativos contra uma grande variedade de Gram positivos e Gram negativos e resistentes a muitas β – lactamases. São exemplos deste grupo o imipenem e o meropenem (Prescott 2013c).
- Inibidores das β –lactamases: são compostos sintéticos cujo núcleo bicíclico tem semelhanças à penicilina e que conseguem inibir algumas β –lactamases, ligando-se às mesmas e inativando-as. O ácido clavulânico é um exemplo deste grupo de compostos que combinado com a amoxicilina, num ratio de 2:1 é usualmente bactericida a uma ou duas diluições abaixo da CIM da amoxicilina usada sozinha; a combinação é bem tolerada e de administração oral. Atinge boa concentração na urina o que a torna uma combinação apropriada para tratamento de ITU (Prescott 2013c).

1.1.5.2 Trimetoprim/Sulfamida (combinação de diaminopirimidina com sulfamida)

A combinação trimetoprim com sulfamida, habitualmente numa relação de 1:5, inibe passos sequenciais da síntese do ácido fólico, inibindo assim a síntese das purinas necessárias para a síntese do DNA. O espectro de ação desta combinação é alargado e bactericida contra muitos dos Gram-positivos e Gram-negativos e também protozoários (Toxoplasmose). A combinação é muito efetiva contra muitas bactérias oportunistas presentes no trato urinário, tais como *Staphylococcus pseudintermedius*, estreptococos e Enterobacteriaceae (Prescott 2013d). A combinação trimetoprim com sulfadiazina é usada em medicina veterinária e é considerada como boa escolha de primeira linha (Weese et al. 2011; Weese et al. 2019).

1.1.5.3 Fluoroquinolonas

As primeiras quinolonas foram utilizadas no início dos anos sessenta, com a introdução do ácido nalidíxico. No início dos anos oitenta, com o acréscimo do átomo de flúor, surgiram as fluoroquinolonas. A primeira fluoroquinolona a ser aprovada para uso clínico em cães e gatos foi a enrofloxacin, em 1989 (Pallo-Zimmerman et al. 2010). As fluoroquinolonas exercem a sua ação bactericida pela inibição da actividade da DNA-girase ou topoisomerase II, enzima essencial à sobrevivência da bactéria (Pallo-Zimmerman et al. 2010). As fluoroquinolonas são concentração-dependente, tendo boa ação contra bacilos Gram-negativos e contra alguns cocos Gram-positivos; têm, no entanto, pouca ou nenhuma ação contra estreptococos, enterococos e anaeróbios. As fluoroquinolonas são classificadas em gerações

e foram sendo desenvolvidas com um intuito de terem um espectro de ação bastante mais abrangente, uma boa disponibilidade oral, uma melhor difusão para os tecidos, um tempo de semi-vida maior e uma toxicidade consideravelmente mais reduzida. Como representantes da 2ª geração, temos a ciprofloxacina (de uso humano) e a enrofloxacin; de 3ª geração, a marbofloxacina e a pradofloxacina; de 4ª geração, a trovafloxacina (sem uso veterinário actual) (Giguère and Dowling 2013). A eficácia da pradofloxacina foi avaliada e comparada, num interessante estudo clínico (Litster, Moss, Honnery, Rees, Edingloh et al. 2007), com a da amoxiciclina/ácido clavulânico e da doxiciclina, as três em formulações orais, palatáveis, e os três antimicrobianos tiveram igualmente bom desempenho. Concluíram assim que a pradofloxacina (em suspensão oral, de uso veterinário) é bastante efetiva no tratamento de ITU em gatos e a formulação palatável otimiza a *compliance* por parte dos tutores. Nas *guidelines* da *International Society for Companion Animal Infectious Diseases* (ISCAID), a enrofloxacin e a marbofloxacina são consideradas boas opções de primeira linha só para a pielonefrite, reservando o seu uso para as ITU resistentes (Weese et al. 2011; Weese et al. 2019).

1.1.5.4. Gentamicina

A gentamicina foi descoberta em 1963 e pertence ao grupo dos aminoglicosídeos, assim como a amicacina, a tobramicina e a neomicina. A gentamicina é bactericida e o seu mecanismo de ação envolve a interrupção da síntese de proteínas, pois liga-se irreversivelmente à subunidade 30S do ribossoma bacteriano. É eficaz contra muitos Gram-negativos (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.) e contra Gram-positivos (*Staphylococcus* spp.). A gentamicina deve ser usada com precaução devido ao seu potencial ototóxico e nefrotóxico, e é utilizada em medicina veterinária (Dowling 2013). A amicacina também é útil no tratamento das ITU em animais de companhia, mas não de forma rotineira. Deve ser opção exclusivamente em casos de ITU por agente MDR e também é potencialmente nefrotóxica (Weese et al., 2011). Os aminoglicosídeos são de uso humano pelo que deve o seu uso em medicina veterinária deve ser muito racional (EMA, 2018a).

1.1.5.5 Tetraciclina

As tetraciclina exercem a sua ação inibindo a síntese proteica; são bacteriostáticas e tempo-dependentes e como exemplos de tetraciclina temos a doxiciclina, a minociclina e a oxitetraciclina. As tetraciclina têm um amplo espectro e num estudo (Wilson et al. 2006), a concentração de doxiciclina atingida na urina de cães e gatos, após administração oral, foi suficiente para inibir a multiplicação de um significativo número de bactérias pelo que foi considerada útil para o tratamento de algumas ITU. Rubin e Gaunt (2011) reportaram um caso clínico interessante de ITU por *Staphylococcus pseudintermedius* metilina – resistente

(MRSP) num cão, que foi tratado com sucesso, recorrendo à doxiciclina. As *guidelines* da ISCAID, no entanto, não recomendam a sua utilização de rotina (Weese et al. 2011; Wesse et al. 2019).

1.1.5.6. Nitrofurantoina

A nitrofurantoina é um antimicrobiano de características únicas, composto por um anel imidazólico, um anel nitrofurânico e um grupo azometínico e é metabolizado dentro da bactéria produzindo substâncias bactericidas. Bactérias Gram-positivas (incluindo *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp.) são sensíveis assim como muitas Gram-negativas (incluindo *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp.). A nitrofurantoina é bem absorvida por via oral e embora seja rapidamente eliminada do plasma, atinge concentrações bactericidas na urina pelo que é eficaz nas ITU inferiores (Maddison et al. 2008). De acordo com as *guidelines* da Associação Europeia de Urologia (sigla inglesa EAU) para o tratamento em humanos, a nitrofurantoina é a escolha adequada para o tratamento de cistites não complicadas e pode também ser utilizada na profilaxia das infeções recorrentes e em pediatria (EAU, 2017). A nitrofurantoina é um antimicrobiano de uso humano e não deve ser usada pelos clínicos veterinários de forma empírica (Maaland and Guardabassi 2011). Na opinião de Weese e colegas (2011; 2019) é uma opção de segunda linha apropriada a ITUs simples não complicadas, principalmente se causadas por agentes multirresistentes.

1.1.5.7 Fosfomicina

A fosfomicina é um antimicrobiano natural de largo-espectro, derivado do ácido propiónico, cujo mecanismo de ação é pela inibição da síntese da parede celular e dos peptidoglicanos. A sua ação bactericida é evidente contra Gram-positivos e Gram-negativos e pode atuar de forma sinérgica com outros antimicrobianos (Pérez et al. 2014). A fosfomicina tem um peso molecular baixo e está disponível para administração parentérica (IV, IM e SC) e entérica (PO), contudo é um antimicrobiano de uso humano. A sua fraca ligação às proteínas associada ao baixo peso molecular e solubilidade em água, contribui para que apresente uma boa difusão nos fluídos e nos tecidos (Pérez et al. 2014). Tem baixa toxicidade e é potencialmente eficaz o que faz com que seja um antimicrobiano muito útil e bastante usado em medicina humana e considerado como opção empírica nas *guidelines* da Associação Europeia de Urologia (EAU, 2017). Existem alguns estudos em medicina veterinária que apontam para uma boa eficácia da fosfomicina, em infeções por bactérias multirresistentes, o que perspectiva a utilidade da continuação destes trabalhos (Hubka and Boothe 2011). No entanto, o seu uso em medicina veterinária deve ser reservado a infeções por agentes multirresistentes e não está aconselhado para gatos (Weese et al. 2019).

1.1.6 PROPOSTAS TERAPÊUTICAS DA ISCAID

De forma a orientar e fornecer uma ferramenta muito útil de trabalho aos clínicos de animais de companhia, a ISCAID através do grupo de trabalho constituído por profissionais das várias áreas de interesse, tem elaborado *guidelines* de antibioterapia (ISCAID, 2019).

As *guidelines* de maior relevância para este trabalho são as relacionadas com antibioterapia nas ITU (Weese et al. 2011; ISCAID 2019), mas foram também elaboradas outras, como por exemplo para a foliculite superficial bacteriana em cães (Hillier et al. 2014) e para doenças do trato respiratório em cães e gatos (Lappin et al. 2017). No âmbito da ITU, as *guidelines* em vigor desde 2011 (Weese et al. 2011) sofreram alterações no início de 2019 (ISCAID 2019). É por isso importante notar que a literatura actualmente disponível segue essencialmente as *guidelines* de 2011 (Weese et al. 2011), razão pela qual a presente revisão da literatura dará maior ênfase a esta.

A decisão de instituir tratamento com antimicrobianos numa ITU idealmente deveria ser apoiada por uma cultura de urina positiva e antibiograma, o que infelizmente nem sempre é possível por restrições económicas dos tutores. Outra razão que leva a uma escolha empírica de antimicrobiano é a necessidade de aliviar o desconforto do paciente enquanto se aguarda pelo resultado da cultura de urina e TSA (Weese et al. 2011).

A escolha empírica de um antimicrobiano deve recair nos que são considerados de primeira linha (Weese et al. 2011; ISCAID 2019). A escolha com base na urocultura e TSA deve, sempre que possível, recair em antimicrobianos de primeira linha e em compostos que sejam predominantemente excretados pela urina, na sua forma ativa (Weese et al. 2011; ISCAID 2019). A prescrição do antimicrobiano deve ser rigorosa e detalhada (o peso deve ser rigorosamente obtido e as indicações de administração devem ser transmitidas de forma clara e por escrito). A dose e a frequência têm que ter em conta as características do antimicrobiano escolhido (concentração-dependente ou tempo-dependente) e a capacidade do tutor em fazer adequadamente a administração pois a compliance é fundamental na obtenção do sucesso terapêutico (Page and Maddison 2008; Beco et al. 2013).

Na eventualidade de uma falha terapêutica, além de terem que ser investigadas hipóteses como existência de comorbilidades, infeção mista, desenvolvimento de resistência ao antimicrobiano durante o tratamento, entre outras, é de vital importância que o clínico confirme com o tutor, que uma correta administração foi conseguida (Lulich and Osborne 2004; Passmore et al. 2008).

Outro tema a considerar na antibioterapia é a *de-escalation*, ou seja, a mudança para um antimicrobiano de espectro menos alargado e/ou de menor geração na eventualidade de os resultados da urocultura serem nesse sentido. Em medicina humana, essa medida já está a ser tomada e incentivada, e não foi associado impacto clínico negativo, mesmo em situações graves como sépsis (Weese et al. 2015).

1.1.7 CLASSIFICAÇÃO DAS ITU

As ITU podem ser classificadas de várias formas, conforme a característica que seja considerada. Podem, por exemplo, ser classificadas em assintomáticas ou sintomáticas (ausência ou existência de sinais clínicos); em bacterianas, víricas ou fúngicas (agente etiológico); ou em ITU do trato urinário inferior ou do superior (localização).

As recomendações propostas pela ISCAID pretendem orientar a melhor abordagem terapêutica (antibioterapia) e *follow-up* das ITU, tendo como ponto de partida a divisão das mesmas em grupos consoante as suas características.

Weese e colegas (2011) descreveram e agruparam as ITU da seguinte forma: ITU simples não complicada, ITU complicada, bacteriúria subclínica, cateteres urinários, animais com cateteres urinários e sinais de ITU e pielonefrite. Nas guidelines de 2019 esta organização sofreu algumas alterações, nomeadamente na reorganização dos principais grupos (ITU simples não complicada, ITU complicada, bacteriúria subclínica) em cistite bacteriana esporádica, cistite bacteriana recorrente e bacteriúria subclínica (Weese et al. 2019). Como referido anteriormente, será feita a descrição da classificação de 2011 (Weese et al. 2011) de seguida por se tratar daquela utilizada na literatura existente à data e segundo a qual o trabalho prático (parte 1) foi estruturado.

As infeções multirresistentes (MDR – *Multidrug-Resistant*), são também contempladas nestas *guidelines* pela sua crescente frequência e importância em saúde pública. É enfatizada assim a importância de um uso racional da antibioterapia em geral e em particular no caso de uma ITU ser causada por um agente(s) etiológico(s) multirresistente. A definição de MDR na literatura é variada e um grupo de peritos reuniu-se na tentativa de apresentar uma definição mais consensual (Magiorakos et al. 2012). Os conceitos definidos por Magiorakos e colegas (2012), foram recentemente revistos e adaptados à medicina veterinária (Sweeney et al. 2018). Uma infeção MDR é causada por agentes não suscetíveis a pelo menos um dos antimicrobianos pertencente a pelo menos três ou mais classes (Sweeney et al. 2018).

1.1.7.1 ITU simples não complicada

A ITU simples não complicada é uma infeção esporádica da bexiga, num animal saudável com normal anatomia e função do trato urinário. De acordo com Weese e colegas (2011) a existência de comorbilidades relevantes (exemplos: diabetes mellitus, anormal conformação do trato urinário ou reprodutor) ou a frequência de 3 ou mais episódios anuais de ITU exclui a inclusão neste grupo.

O diagnóstico precoce da ITU contribui para o sucesso terapêutico; a urianálise completa é essencial (piúria e bacteriúria no sedimento são suporte para suspeita de infeção)

mas mesmo nas ITU simples não complicadas, a urocultura deve ser sempre efetuada. Enquanto o resultado da urocultura não fica disponível e para alívio dos sintomas do paciente, a antibioterapia empírica pode ser iniciada (Weese et al. 2011). As opções de primeira linha recomendadas são a amoxicilina (11-15mg/kg PO TID) ou trimetoprim-sulfadiazina (15mg/kg PO BID). A combinação amoxicilina/ácido clavulânico (12,5-25mg/kg PO TID) é uma escolha aceitável, mas tem um espectro mais alargado de ação o que pode não ser necessário (Weese et al. 2011).

A recomendação clássica de duração da terapêutica para ITU não complicada é 7 a 14 dias; no entanto este grupo de trabalho reconhece que um tratamento mais curto (até 7 dias) tem capacidade de ser eficaz e é uma opção razoável. A monitorização do tratamento poderá não incluir meios de diagnóstico após o fim da antibioterapia, desde que o agente etiológico fosse susceptível para o antimicrobiano escolhido e o mesmo tenha sido administrado corretamente (Weese et al. 2011).

1.1.7.2 ITU complicada

A ITU complicada é a que acontece na existência de uma alteração anatómica ou funcional ou na presença de uma comorbilidade que predisponha o paciente a ITU persistente, recorrente ou falha terapêutica (Weese et al. 2011).

As infeções recorrentes, definidas por terem uma frequência de 3 ou mais episódios num ano, são complicadas. As infeções recorrentes dividem-se em reinfeção e relapso. A reinfeção é o regresso de um episódio de ITU, durante os primeiros seis meses após o final do anterior com aparente sucesso terapêutico e isolamento de um agente diferente. No relapso acontece o regresso da infeção, mas o agente isolado não é distinguível do anterior, o que sugere que não houve total eliminação do mesmo. O relapso tende a ocorrer mais cedo, em semanas (Weese et al. 2011).

O diagnóstico pretende-se rápido como nas ITU simples e a urocultura é neste caso quase obrigatória, dada a importância do isolamento e identificação do agente ou agentes (Weese et al. 2011). A investigação deve ser mais alargada (análises de sangue, ecografia, como exemplos), pois no caso das complicadas, o correto diagnóstico de qualquer doença concomitante é essencial para o sucesso terapêutico (Weese et al. 2011).

Se o estado clínico do paciente permitir, a antibioterapia só deve ser iniciada após o resultado da cultura e TSA; se não for possível aguardar, a escolha empírica deve recair sobre os antimicrobianos já enumerados para os casos de ITU simples não complicada, tendo o cuidado de optar por um diferente, se já algum tiver sido previamente utilizado numa ITU (Weese et al. 2011). Uma antibioterapia de 4 semanas de duração é a recomendação clássica embora mais uma vez, Weese e colegas (2011) coloquem a hipótese de terapias mais curtas serem igualmente eficazes. A monitorização deve ser considerada aos 5-7 dias após o início

da medicação, principalmente em pacientes com infecções recorrentes ou nos casos em que exista elevado risco de infecção ascendente ou sistêmica. A urocultura é recomendada aos 7 dias após o fim da antibioterapia, em todos os casos clínicos, excepto se foi administrada a cefovecina, para a qual se sugere o teste ao fim de 3 semanas (Weese et al. 2011).

1.1.7.3 Bacteriúria sub-clínica

Bacteriúria subclínica significa existência de bactérias na urina, determinada por cultura bacteriológica positiva, na ausência de evidências clínicas e citológicas de ITU. A terapêutica pode não ser necessária se o animal não demonstrar sinais clínicos de ITU nem sinais evidentes de ITU no exame do sedimento urinário (Weese et al. 2011).

Em casos nos quais exista elevado risco de infecção ascendente ou sistêmica, como em pacientes imunodeprimidos, com doença renal ou outras alterações, o tratamento pode ser considerado. Nestes casos, o diagnóstico da doença concomitante e o seu manejo terapêutico são de suprema importância e não devem ser substituídos pela antibioterapia (Weese et al. 2011).

1.1.7.4 Cateteres urinários

A colonização bacteriana subclínica da bexiga e a ITU são comumente identificadas em cães com cateteres urinários. A determinação da existência de sinais clínicos e/ou citológicos de ITU nestes animais é importante para a decisão da realização de culturas e a antibioterapia profiláctica não está recomendada (Weese et al. 2011) desde que a colocação do cateter urinário tenha sido feita pela utilização de técnica estéril e com mecanismo de drenagem fechado.

Animais cateterizados que demonstrem sinais clínicos de infecção devem ser suspeitos de ter ITU. Essa suspeita pode originar no aparecimento de febre de origem desconhecida, bacteriemia sem foco conhecido e alterações macroscópicas ou citológicas como hematúria ou piúria; a urocultura deve ser sempre realizada se existe suspeita de infecção (Weese et al. 2011). O tratamento será mais bem-sucedido se o cateter puder ser removido, pelo que o custo-benefício da sua remoção ou permanência tem que ser bem avaliado, caso a caso. A seleção do tratamento dependerá da avaliação da ITU como simples não complicada ou complicada, com base no histórico do animal e comorbilidades, sendo seguidas as normas descritas para cada situação (Weese et al. 2011).

1.1.7.5. Pielonefrite

Na pielonefrite, infecção do trato urinário superior (pélvis renal), urocultura e TSA devem ser sempre efetuados, se possível de amostra obtida por cistocentese. A antibioterapia deve

ser iniciada de imediato, com uma fluoroquinolona que seja excretada na forma ativa na urina, dado que habitualmente estas infeções são provocadas por Enterobacteriaceae Gram-negativas. Assim que os resultados estejam disponíveis, quaisquer alterações à terapêutica devem ser efetuadas. A duração de tratamento atualmente recomendada é de 4 a 6 semanas. A monitorização por urocultura é recomendada 1 semana após início do tratamento e novamente 1 semana após o fim do mesmo (Weese et al. 2011).

1.1.7.6. Principais alterações introduzidas nas *guidelines* ISCAID 2019

De entre as alterações mais relevantes propostas nas novas *guidelines* da ISCAID em 2019 (Weese et al. 2019) encontra-se a redução na duração recomendada para o tratamento da ITU, sugerindo-se agora durações de 3 a 5 dias. Esta alteração contribuirá em teoria para um menor uso de antimicrobianos e, por conseguinte, a uma menor pressão de seleção de bactérias resistentes.

Quanto aos principais grupos de ITU agora considerados, destacam-se duas alterações principais introduzidas neste novo documento (Weese et al. 2019):

1. A presença de comorbilidades deixou de ser um critério para exigir uma maior duração de tratamento, uma vez que estas ITUs poderão ser consideradas cistites simples;
2. A presença exclusiva de alterações citológicas na urina (ex. piúria), deixou de ser um critério para diagnóstico de ITU. Assim, na ausência de sinais clínicos é considerado que o animal se categoriza no grupo de bacteriúria assintomática mesmo que apresente alterações citológicas na urina (ex. piúria), não requerendo por isso tratamento com recurso a antimicrobianos.

Por fim, nestas novas *guidelines* foram introduzidas recomendações para a utilização de antimicrobianos em situações de cirurgia e manejo de SUBs (Weese et al. 2019).

1.1.8 ANTIMICROBIANOS CRITICAMENTE IMPORTANTES PARA O HOMEM

A utilização de antimicrobianos nos animais de produção é uma realidade e devido à crescente preocupação com as resistências cruzadas, a Organização Mundial de Saúde (OMS ou WHO, sigla em inglês) desenvolveu e aplicou critérios de forma a classificar os antimicrobianos consoante a sua importância. Os membros do “Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR)”, reuniram-se em 2018, e fizeram a sexta e mais recente atualização da lista dos antimicrobianos criticamente importantes para o homem, chamados CIA (*Critically Important Antimicrobials*) na sigla inglesa (WHO, 2019).

São dois os critérios definidos que permitem classificar os antimicrobianos: 1) o primeiro estabelece que a classe de antimicrobiano é a única ou uma das poucas opções terapêuticas disponíveis para tratar infeções bacterianas graves no homem; 2) o segundo

constata que a classe de antimicrobiano é usada para tratar infeções no homem transmitidas por: (1) bactérias de fonte não-humana ou (2) bactérias que podem adquirir gene de resistência de fonte não-humana. Entre os CIA de prioridade máxima encontram-se as cefalosporinas de 3ª, 4ª e 5ª geração, os macrólidos e as quinolonas. Os carbapenemos e os aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) são CIA de prioridade alta (WHO, 2019).

A OMS foi também nomeada pelos Estados Membros para desenvolver uma lista dos agentes patogénicos prioritários globais (“global PPL” na nomenclatura inglesa) das bactérias resistentes aos antimicrobianos. O objectivo desta lista é auxiliar na priorização da investigação e desenvolvimento de tratamentos antimicrobianos novos e eficientes. Considerados como prioridade máxima, crítica encontramos: *Acinetobacter baumannii*, resistente aos carbapenemos; *Pseudomonas aeruginosa*, resistente aos carbapenemos e Enterobacteriaceae, resistentes aos carbapenemos e cefalosporinas de 3ª geração, grupo do qual fazem parte *Klebsiella pneumonia*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. (WHO, 2017).

É de salientar que os principais antimicrobianos usados em medicina veterinária são comuns a medicina humana, e que alguns são ainda considerados CIAs, tais como as cefalosporinas de terceira geração e as fluoroquinolonas. Por este motivo devem ser resguardados tal como recomendado nas *guidelines* da ISCAID (Weese et al. 2011; Weese et al. 2019). O uso de antimicrobianos *off-label*, ao abrigo do princípio da cascata, obedece a normas rigorosas que têm como finalidade diminuir a disseminação de resistências e promover o uso racional dos antimicrobianos (EMA 2018b).

1.1.9 RESISTÊNCIAS E USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS EM PORTUGAL E NA EUROPA

É cada vez maior a preocupação gerada pelo uso incorreto dos antimicrobianos, em termos globais. Em reuniões internacionais sobre este tema tem sido apoiada uma abordagem “One Health” que é definida como “uma abordagem colaborativa, multi-sectorial e trans-disciplinar, a trabalhar local, regional, nacional e globalmente, para atingir óptima saúde e bem-estar de animais, pessoas, plantas e do ambiente por todos partilhado, reconhecendo as suas interrelações inextrincáveis” (One Health Commission 2018). Esta abordagem coloca a responsabilidade da proteção dos antimicrobianos tanto na medicina humana como na medicina veterinária, pela preservação da eficácia dos antimicrobianos existentes através do uso racional dos mesmos (McEwen and Collignon 2017).

Nos últimos anos tem havido uma crescente preocupação sobre o papel dos animais de companhia como reservatórios de resistência aos antimicrobianos (Guardabassi et al. 2004; Damborg et al. 2016; Pomba et al. 2017). O aumento da resistência aos antimicrobianos em animais de companhia representa um desafio na medicina veterinária por limitar as opções

terapêuticas, mas também um potencial veículo de disseminação de resistências (Bogaerts et al. 2015). Temos sido confrontados com o aparecimento de *Staphylococcus* meticilina resistentes e bactérias Gram-negativas MDR e vários estudos têm demonstrado a possibilidade de transmissão de algumas estirpes de bactérias do Homem ao cão e ao gato e vice-versa (Guardabassi et al. 2004; Johnson et al. 2000; Johnson et al. 2008).

Os padrões de prescrição têm sido por isso motivo de escrutínio e estudos têm sido feitos no sentido de apurar a correta utilização dos antimicrobianos. Um estudo inglês (Buckland et al. 2016) identificou uma elevada utilização de antimicrobianos na clínica de animais de companhia no Reino Unido e entre os antimicrobianos usados, uso dos que são considerados CIAs. Outro estudo, desta vez originário da Suíça (Regula et al. 2009), efetuado com base em dados obtidos de clínicas de atividade veterinária mista, concluiu que a maioria das prescrições obedecia a *guidelines* de uso prudente dos antimicrobianos, mas mesmo sim, a redução do uso dos antimicrobianos considerados como CIA poderia ser trabalhada. A implementação do uso de *guidelines* é sugerida nestes estudos como uma ação pertinente e que poderá reduzir significativamente os erros de prescrição e conduzir a uma utilização mais prudente dos antimicrobianos disponíveis (Hughes et al. 2012; Buckland et al. 2016).

Em relação à resistência aos antimicrobianos, alguns estudos têm sido elaborados sobre o tema (como exemplos: Marques et al. 2016; Moyaert et al. 2017) e embora a comparação dos mesmos não seja simples, pois os critérios de inclusão são diferentes, as conclusões alcançadas indicam que é necessária reflexão sobre a forma como estão a ser usados os antimicrobianos e que são necessárias medidas que implementem e promovam a sua utilização de forma racional.

Num estudo Europeu multicêntrico, com a participação dos seguintes países: Alemanha, Austria, Bélgica, Dinamarca, Espanha, França, Grécia, Holanda, Itália, Portugal, Reino Unido, Sérvia, Suécia e Suíça, a etiologia mais comum de ITU entre cão e gato foi coincidente com outros estudos, a *E. coli* (Marques et al. 2016). Uma das conclusões a destacar foi que, para todas as bactérias, os países do Sul (Itália, Grécia, Portugal e Espanha) apresentaram maiores níveis de resistência aos antimicrobianos estudados (amoxicilina/ácido clavulânico, cefalosporinas de 3^a geração, fluoroquinolonas, gentamicina e trimetoprim-sulfametoxazol) quando comparados com os países do Norte (Dinamarca, Suécia). A acrescentar a este achado, a *E. coli* MDR demonstrou ser mais prevalente também nos países do Sul (Marques et al. 2016).

Em outro estudo similar, realizado pelo programa Compath, com a participação de Alemanha, Espanha, França, Holanda, Hungria, Itália, Polónia, Reino Unido, República Checa e Suécia, a *E. coli* foi também a etiologia mais encontrada, em cães e em gatos (Moyaert et al. 2017). O ComPath é um programa de vigilância antimicrobiana pan-Europeu que reúne amostras de bactérias, de cães e gatos, não recentemente expostos a antimicrobianos. Neste

estudo, de uma forma geral, a suscetibilidade encontrada aos antimicrobianos estudados, nomeadamente (amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, cefovecina, cefalexina, oxacilina, trimetoprim/sulfametoxazol, enrofloxacina, ibafloxacina, marbofloxacina, orbifloxacina e pradofloxacina) foi elevada, para ambas as espécies, achado para o qual pode ter contribuído a exclusão de animais sujeitos a antibioterapia prévia (Moyaert et al. 2017).

1.2 FÓRMULA PARA O USO RACIONAL DOS ANTIMICROBIANOS

Podemos definir a fórmula para o uso racional dos antimicrobianos (Formula for rational antimicrobial therapy -FRAT) como a fórmula que auxilia a mais apropriada escolha empírica do antimicrobiano com base em dados epidemiológicos e foi desenvolvida por Blondeau e Tillotson (1999), com o intuito de ser uma ferramenta útil e aplicável à prática clínica. O tratamento com antimicrobianos é muitas vezes instituído com base em sinais clínicos consistentes e achados da urianálise (diagnóstico presuntivo) antes da obtenção dos resultados da urocultura ou na ausência da mesma (Hall et al. 2013; Rampacci et al. 2018).

Vários fatores influenciam a escolha do antimicrobiano a prescrever, tais como o tipo ou local de infecção, os sintomas, a bactéria suspeita mais provável, a história clínica do paciente, entre outros. Esta fórmula foi desenvolvida para auxiliar na escolha do antimicrobiano, tendo em conta a incidência dos agentes bacterianos para uma infeção específica e a susceptibilidade dos mesmos aos antimicrobianos adequados ao local de infeção (Blondeau and Tillotson 1999).

O fator de impacto ("impact factor- FI") calculado a partir da FRAT reflete a probabilidade de um agente bacteriano da população em estudo (para determinada infeção), ser sensível a um antimicrobiano usado empiricamente, baseado em resultados existentes quanto à etiologia e suscetibilidade dos mesmos a um dado antimicrobiano (Blondeau and Tillotson 1999) (Figura 4).

$$FI = \sum_{i=1}^n P_{Agente\ etiológico(i)} \times S_{Antibiótico} \times 100$$

Figura 4 - Fórmula para o uso racional dos antimicrobianos

Legenda: O Fator de Impacto (FI) depende da prevalência (P) de cada agente etiológico (i) multiplicada pela sua percentagem de susceptibilidade (S) ao antimicrobiano em estudo. O Fator de impacto total resulta da soma dos fatores individuais de cada agente etiológico.

A importância e o valor da informação obtida por esta fórmula está em basear-se em dados de etiologia e susceptibilidade, dados esses que estão diretamente relacionados com a infeção (Blondeau and Tillotson 1999). Adicionalmente, este fator de impacto entra em linha de conta com as resistências intrínsecas de cada agente etiológico o que é de extrema importância na escolha da terapia empírica. O fator de impacto é, por todas estas razões, um

elemento de orientação muito útil, mas não deve ser considerado isoladamente na escolha empírica do antimicrobiano. O FI é calculado com base na suscetibilidade *in vitro*, o que não reflete necessariamente a eficácia clínica dos antimicrobianos, pois sabemos que alguns alcançam concentrações bastante elevadas na urina (superiores às avaliadas *in vitro*). As infecções intracelulares (do uroepitélio) são outro exemplo de efeito diferente alcançado *in vitro* e *in vivo* (Ball et al. 2008).

Para cada grupo de infecções (trato urinário, aparelho respiratório, etc) e a nível local/regional, é de vital importância o estudo da etiologia e suscetibilidade aos antimicrobianos, para que o uso empírico seja o mais apropriado e contribua para a diminuição da disseminação de resistência aos antimicrobianos.

Existem alguns estudos muito interessantes, que utilizaram a FRAT, em populações mistas de cães e gatos, ou só uma espécie, com infecção de trato urinário.

Os resultados têm semelhanças entre os vários estudos, por exemplo na etiologia mais frequentemente detectada e no comportamento de determinados dados de resistência.

De uma forma resumida, podemos destacar alguns dos achados mais consistentes como é o caso do agente etiológico predominante ser a *E. coli* (Ball et al. 2008; Dorsch et al. 2015; Hall et al. 2013; Rampacci et al. 2018; Teichmann-Knorrn et al. 2018) e particularmente no caso dos gatos, *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp. terem uma prevalência secundária bastante representativa, ambos Gram-positivos (Dorsch et al. 2015; Rampacci et al. 2018; Teichmann-Knorrn et al. 2018). Em relação à idade, maior prevalência em animais com mais de 6/7 anos foi um achado partilhado por alguns estudos (Ball et al. 2008; Dorsch et al. 2015; Hall et al. 2013) e no último referenciado, o sexo feminino (cadelas). O facto de ter existido antibioterapia prévia foi relacionado com um possível aumento da resistência (Ball et al. 2008; Dorsch et al. 2015; Hall et al. 2013; Rampacci et al. 2018).

Em praticamente todos os trabalhos, foi unânime o facto de os fatores de impacto terem, para a maioria dos antimicrobianos, diminuído ao longo do intervalo de tempo estudado (Ball et al. 2008; Dorsch et al. 2015; Hall et al. 2013; Rampacci et al. 2018) o que sugere um aumento da resistência aos antimicrobianos estudados ao longo do tempo. Contrariamente, um dos estudos mais recentes (Teichmann-Knorrn et al. 2018) e que vem no seguimento de outro (Dorsch et al. 2015), obteve um aumento dos FI para os antimicrobianos avaliados. Este estudo foi efetuado com amostras obtidas na mesma instituição e foi sugerido pelos autores a hipótese de terem sido implementadas regras para um uso mais racional dos antimicrobianos que tenham conduzido a esta melhoria (Teichmann-Knorrn et al. 2018). A utilização moderada de alguns antimicrobianos, dadas as suas características ou a remoção do mercado da sua apresentação para uso veterinário, também podem influenciar a flutuação do respectivo fator de impacto. Por exemplo, em gatos (Dorsch et al. 2015; Rampacci et al. 2018), o FI da gentamicina aumentou, o que pode ser justificado pelo uso moderado deste

antimicrobiano, devido ao seu potencial nefrotóxico que obriga a um controlo frequente da função renal. Alguns destes estudos (Hall et al. 2013; Rampacci et al. 2018), de uma forma mais ou menos detalhada, chamam a atenção para um possível *bias* dos resultados obtidos, nomeadamente fatores de impacto baixos, visto os dados analisados serem de amostras remetidas para laboratórios que recebem muitos casos de referência e possivelmente episódios recorrentes de infeção ou seja, prevalência mais significativa de bactérias multirresistentes, menos sensíveis aos antimicrobianos testados.

Tendo em consideração as guidelines da ISCAID (Weese et al. 2011; Weese et al. 2019), que recomenda como opção de primeira linha, a amoxicilina e trimetoprim-sulfadiazina, estes estudos que usaram a FRAT, não podem ser interpretados diretamente pois todos usaram a amoxicilina – ácido clavulânico e o trimetoprim-sulfametoxazol (ou menos especificamente trimetoprim-sulfamida). Em relação à amoxicilina-ácido clavulânico, Weese e colegas (2011; 2019) não desaconselham, mas referem que não está claro se existe vantagem em relação ao uso da amoxicilina isolada. O trimetoprim-sulfadiazina é uma associação que existe para uso veterinário e o trimetoprim-sulfametoxazol é essencialmente de uso humano, existindo semelhança entre as composições, habitualmente 1:5.

O fator de impacto de amoxicilina-ácido clavulânico em cães (Ball et al. 2008; Hall et al. 2013; Rampacci et al. 2018) foi inferior ao de outros antimicrobianos, como gentamicina e fluoroquinolonas mas com um valor que o torna uma opção adequada e, de certa forma, em linha com as *guidelines* (Weese et al. 2011; Weese et al. 2019). As *guidelines* (Weese et al. 2011; Weese et al. 2019) recomendam reservar a utilização de fluoroquinolonas para as ITU multirresistentes e não recomendam sequer a gentamicina, que é considerado um antimicrobiano CIA de prioridade alta. O fator de impacto de trimetoprim – sulfamida foi inferior ao de amoxicilina-ácido clavulânico, exceto no estudo de Hall e colegas (2013) mas também com um valor que o coloca como opção (Ball et al. 2008; Rampacci et al. 2018). Aliás, no estudo de Hall e colegas (2013), o fator de impacto de trimetoprim-sulfamida é superior ao da cefalosporina de 3ª geração e de algumas das fluoroquinolonas testadas.

Nos gatos, o fator de impacto de amoxicilina-ácido cluvânico foi elevado (Dorsch et al. 2015; Rampacci et al. 2018; Teichmann-Knorrn et al. 2018), o que torna este antimicrobiano uma opção terapêutica adequada. O fator de impacto de trimetoprim-sulfamida foi sempre inferior ao de amoxicilina-ácido clavulânico (Dorsch et al. 2015; Teichmann-Knorrn et al. 2018), de forma considerável no estudo de Rampacci e colegas (2018). Também em gatos, o fator de impacto de gentamicina foi elevado, mas como já referido anteriormente, a gentamicina não consta das *guidelines* (Weese et al. 2011). As fluoroquinolonas apresentaram fator de impacto inferior ao de amoxicilina- ácido clavulânico (Dorsch et al. 2015; Rampacci et al. 2018; Teichmann-Knorrn et al. 2018), o que, tendo em consideração

que não são recomendadas como tratamento empírico, é um dado importante e que reforça a sua proteção.

2 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

O trabalho conducente à presente dissertação de mestrado foi dividido em duas partes. Na primeira parte foi realizada uma caracterização clínica de uma população de cães e gatos com infecção do trato urinário. Na segunda parte foi feita a aplicação da FRAT a dados retrospectivos obtidos ao longo de 17 anos num laboratório de microbiologia veterinária na zona da grande Lisboa entre 1999 e 2016.

2.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE UMA POPULAÇÃO DE ANIMAIS DE COMPANHIA COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM LISBOA.

2.1.1 OBJECTIVOS

O objectivo desta parte do estudo foi caracterizar uma população de cães e gatos com suspeita de ITU por forma a avaliar a presença de factores positivamente associados a uma maior probabilidade de diagnóstico de ITU. A recolha de dados correspondeu ao período de 2014-2016 pelo que foram seguidas as *guidelines* de ITU propostas em 2011 (Weese et al. 2011). Os animais incluídos foram divididos em animais com ITU simples e ITU complicadas com base nas *guidelines* de ITU propostas pela ISCAID em 2011 (Weese et al. 2011), seguindo-se a avaliação dos factores recolhidos.

2.1.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1.2.1 Inclusão de casos clínicos de animais de companhia com ITU

Foram incluídos no estudo cães e gatos com suspeita de ITU aos quais foi realizada recolha de urina seguida de urocultura no Laboratório de Resistência aos Antibióticos- Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal (CIISA) FMV-UL.

Este estudo foi efectuado com base em casos clínicos obtidos no Hospital Escolar da FMV-UL e no Instituto Veterinário D. Sancho I, em Almada, nos anos de 2014 e 2015.

Os casos clínicos obtidos no Instituto Veterinário D. Sancho I foram presencialmente acompanhados. Os dados clínicos e epidemiológicos dos casos acompanhados no Hospital Escolar da FMV-UL, foram recolhidos através da consulta do software de gestão clínica Qvet e em algumas situações, através de contacto directo com veterinário assistente e/ou o proprietário.

Foram incluídos cães e gatos independentemente do sexo, estado de castração, idade ou raça.

2.1.2.2 Colheita e processamento das amostras

Embora a cistocentese seja o método de colheita de urina recomendado para a realização de urocultura (Weese et al. 2011; ISCAID 2019), foram também admitidas amostras obtidas por algáliação e jacto livre. As amostras foram processadas imediatamente sempre que possível ou refrigeradas a 4°C e processadas não excedendo as 12 horas seguintes. Todas as amostras foram submetidas a urianálise tipo II e urocultura seguida de teste de susceptibilidade aos antimicrobianos sempre que necessário.

- **Urianálise**

A urianálise tipo II incluiu as características físicas e químicas da urina e o exame microscópico do sedimento urinário. No que diz respeito ao exame físico foram avaliadas: cor, transparência, odor e a densidade urinária. O valor da densidade urinária foi obtido pelo uso do refractómetro. A análise química foi feita com recurso à tira de urina (método de química seca, (Combur10Test® Roche, Portugal) e incluiu a determinação dos parâmetros pH, glucose, corpos cetónicos, urobilinogénio, proteínas, sangue (eritrócitos/ hemoglobina) e leucócitos.

Por último, o exame microscópico do sedimento urinário realizou-se após a centrifugação de parte da amostra (1 ml) num tubo Eppendorf, durante 5 minutos a 1200 rotações por minuto. O sobrenadante é dispensado, volta a suspender-se o sedimento e é obtida uma gota desta suspensão. Foi feita a observação do sedimento ao microscópio e o registo da presença de células sanguíneas (leucócitos e eritrócitos), células do trato urogenital e outros elementos tais como bactérias, cristais e espermatozóides. A piúria foi considerada significativa quando foram visualizados >5 leucócitos/campo 400x (Sweenson et al. 2004). A bacteriúria foi sempre assinalada quando presente.

- **Urocultura**

Realizou-se urocultura quantitativa, através da inoculação à superfície (sementeira) de dez microlitros de urina numa placa de meio não selectivo de agar columbia a 5% de sangue de carneiro (Bio Mérieux, Marcy-l'Étoile, França) e numa outra placa com meio selectivo para bactérias gram-negativas, o agar MacConkey (McK) (Biokar diagnostics, Allonne, França). Após inoculação, as placas foram incubadas a 37°C durante 24 a 48 horas, em aerobiose. As colónias foram quantificadas e o resultado valorizado de acordo com o método de colheita da urina utilizado (Bartges 2004) (Tabela 2).

A identificação dos agentes microbianos obtidos das uroculturas positivas foi efectuada por testes fenotípicos (API, Bio Mérieux, Marcy-l'Étoile, França & BDTM BBLTM Crystal Gram Positive ID Kit, Becton, Dickinson and Company, Maryland, EUA).

Tabela 2 – Interpretação quantitativa da urocultura de cães e gatos^a (UFC/ml) (adaptado de Bartges, 2004).

	Bacteriúria significativa	
	Cães	Gatos
Cistocentese	≥1000	≥1000
Algaliação	≥10,000	≥1000
Jato livre	≥100,000	≥10,000

Legenda: ^aDados gerais; ocasionalmente, a ITU pode existir com contagens inferiores.

- **TSA – Teste de Sensibilidade aos antimicrobianos (TSA)**

O TSA foi realizado pelo método de difusão em disco, de acordo com as normas do CLSI (CLSI, 2018; CLSI, 2019). Foram testados os seguintes antimicrobianos (Oxoid, Hampshire, UK): amoxicilina - ácido clavulânico 30µg, cefotaxima 30µg, cefovecina 30µg, cefoxitina 30µg, ceftazidima 30µg, ciprofloxacina 5µg, enrofloxacina 5µg, gentamicina 10µg, gentamicina em alta dose 120µg, oxacilina 1µg, penicilina 10U e trimethoprim/sulfametoxazole 25µg. Foram utilizados os critérios clínicos veterinários recomendados pelo CLSI (CLSI, 2018) para a interpretação dos resultados referentes à amoxicilina – ácido clavulânico, ampicilina, cefoxitina, cefovecina, enrofloxacina, gentamicina, gentamicina em alta dose, oxacilina, penicilina e trimethoprim/sulfametoxazol. Os critérios clínicos de medicina humana, segundo o CLSI (CLSI, 2019) foram usados para a interpretação de: cefotaxima e ciprofloxacina.

2.1.2.3 Inquérito

Mediante a informação disponível, foi preenchido para cada caso clínico, o mais exaustivamente possível, um inquérito compreendendo informação sobre: dados do tutor, dados do animal, descrição da consulta (anamnese, sinais clínicos, exame físico) e dados sobre antibioterapia/hospitalização anterior e terapêutica instituída (Anexo 1).

A resposta terapêutica foi acompanhada e registada, sempre que possível, até 12 meses após a inclusão no estudo. Os dados recolhidos foram utilizados para agrupar os casos clínicos em ITU simples ou ITU complicada com base na classificação proposta pelo grupo de trabalho da ISCAID, e as comorbilidades diagnosticadas foram registadas.

2.1.2.4 Análise estatística

Na análise estatística foi utilizado o programa SAS statistical software package for Windows, versão 9.4, (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA). Os dados obtidos pelo preenchimento do inquérito e resultados da urianálise e urocultura foram apresentados sob a

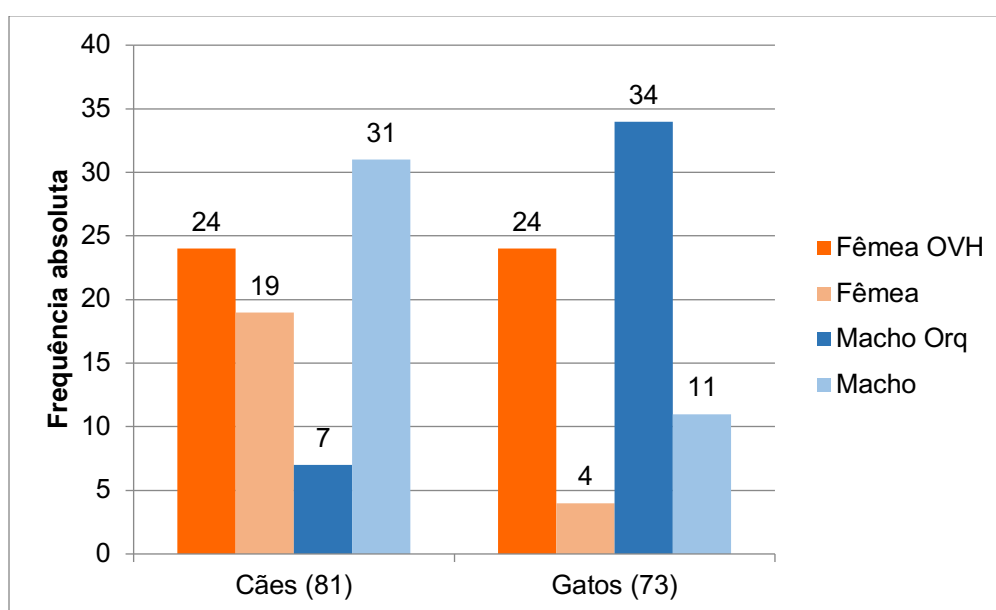
forma de frequências e a comparação entre grupos realizada por Chi-quadrado com um valor de alfa de 0.05.

2.1.3 RESULTADOS

2.1.3.1 Caracterização clínica

Foram incluídos no estudo um total de 81 cães e 73 gatos com suspeita de ITU de ambos os sexos (Gráfico 1). A maioria dos gatos encontrava-se esterilizada (79,5%, $n=58/73$) enquanto no caso dos cães um elevado número de animais era inteiro (61,7%, $n=50/81$).

Gráfico 1 – Caracterização da população em estudo (n=154 casos).

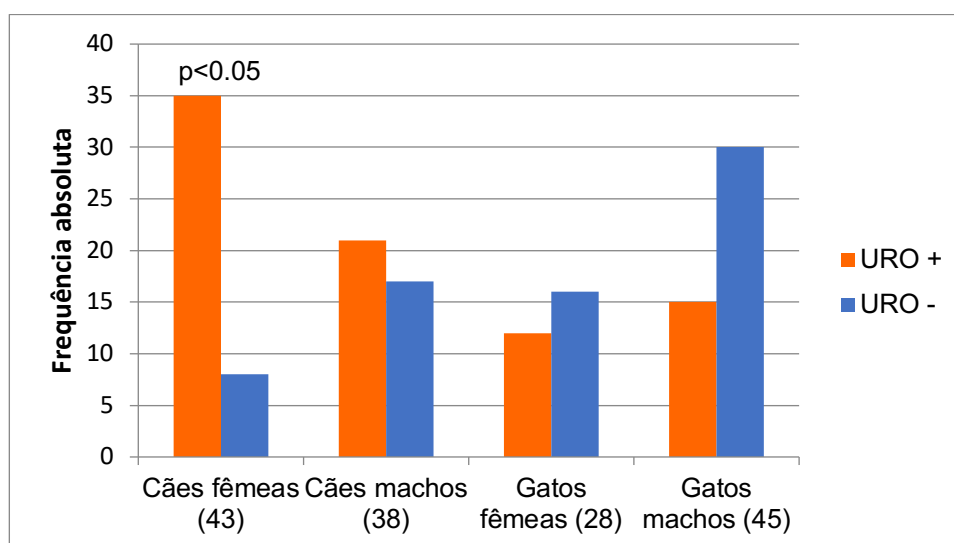


Legenda: OVH=ovariohisterectomia; Orq=orquiectomia.

Na sua maioria os cães e gatos incluídos ($n= 136$) apresentaram-se à consulta com suspeita de ITU com base na anamnese e/ou sintomatologia. Contudo foram também incluídos casos clínicos ($n= 18$) cuja suspeita de ITU surgiu no decorrer da sua hospitalização.

De entre o total de animais incluídos no estudo 54% ($n=83/154$) foram diagnosticados com ITU de acordo com Weese e colegas (2011). Em relação à espécie, o número de cães (67,5%, $n=56/83$) diagnosticados com ITU foi significativamente superior ao número de gatos ($p>0,05$) (Gráfico 2). Adicionalmente o número de cadelas (62,5%, $n=35/56$) foi também significativamente superior ao número de cães machos diagnosticados com ITU ($p>0,05$). Contrariamente aos cães, no caso dos gatos, um número mais elevado de uroculturas mostrou ser negativo em vez de positivo.

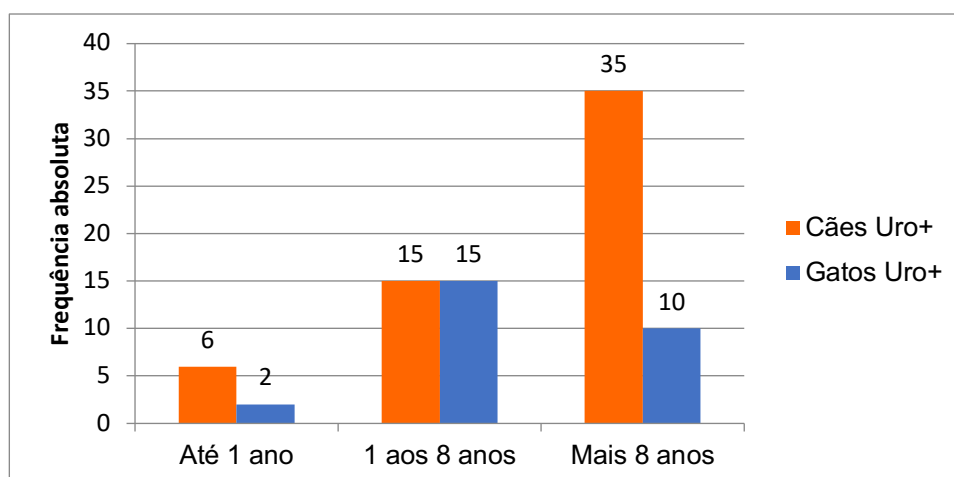
Gráfico 2 - Distribuição da ITU por espécie e sexo.



Legenda: URO +=urocultura positiva; URO -=urocultura negativa.

Em relação à idade, a amostra estudada foi dividida em três faixas etárias: 1) até 1 ano; 2) entre o 1 ano e 8 anos; e 3) mais de 8 anos (Gráfico 3). Esta divisão foi estabelecida de forma a quantificar a presença de ITU em animais jovens, adultos e mais idosos. A faixa etária até ao 1 ano foi a menos representada, tanto em cães como em gatos. No caso dos cães, a maioria dos animais apresentou mais de 8 anos (62,5%, $n=35/56$), e no caso dos gatos, os animais com idade entre os 1 e os 8 anos (55,5%, $n=15/27$) ou mais de 8 anos (37%, $n=10/27$) predominaram.

Gráfico 3 – Representação gráfica da distribuição da ITU por idade.

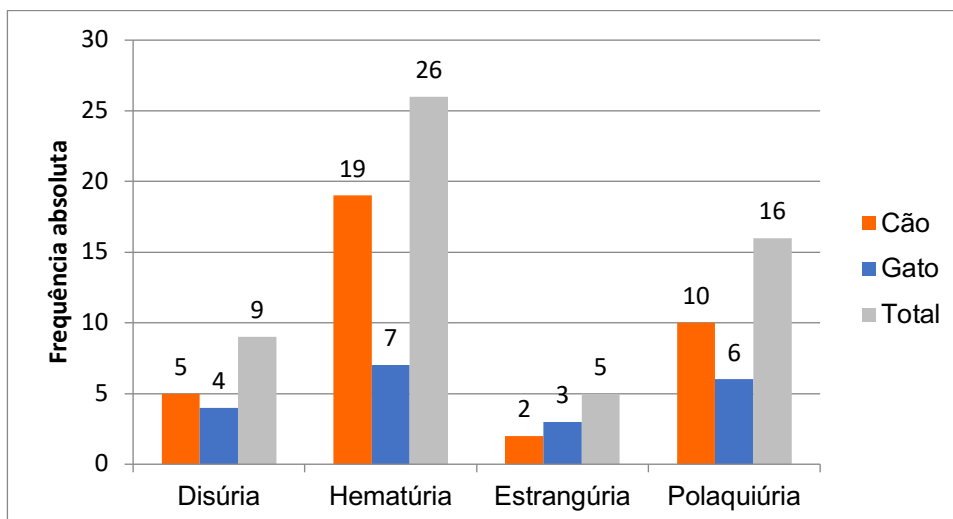


Legenda: URO +=urocultura positiva; URO -=urocultura negativa.

No total dos casos positivos ($n=83$), os sinais clínicos mais detectados nos cães e gatos com ITU incluíram disúria, hematúria, estrangúria e polaquiúria ($n=65$). A hematúria foi o sinal clínico mais observado, em cães e em gatos com ITU ($n=26$), seguida da polaquiúria

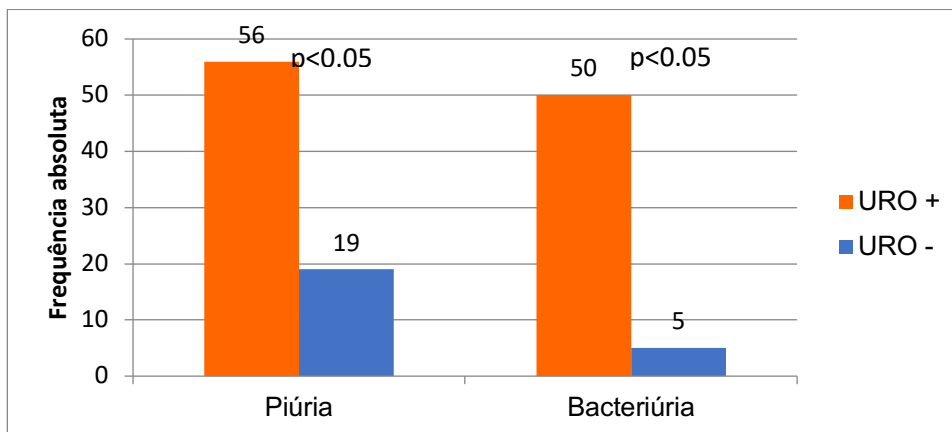
(n= 16) (Gráfico 4). É importante referir que os animais com uroculturas negativas, portanto sem ITU, também apresentaram sinais como hematúria e polaquiúria. Cerca de 22% (n=18) dos casos positivos não apresentavam sinais clínicos, tendo sido os achados citológicos da urianálise que levantaram a suspeita de infecção e confirmação com a cultura da amostra.

Gráfico 4 – Distribuição dos sinais clínicos mais comuns de ITU.



Foram analisadas 147 urianálise de tipo II, dos casos positivos (n=79) e dos casos negativos (n=68). As alterações mais frequentemente encontradas foram piúria, bacteriúria, presença de eritrócitos e cristalúria. A comparação entre amostras de urina com urocultura positiva e negativa mostrou que a presença de piúria (> cinco leucócitos/ campo de 400x) e bacteriúria foi significativamente mais frequente em animais com ITU ($p<0.05$) (Gráfico 5). É importante referir, porém, que cerca de 15% (n=12) dos animais com urocultura positiva não apresentaram sinais de piúria nem de bacteriúria no exame de sedimento.

Gráfico 5 – Distribuição da piúria e bacteriúria.

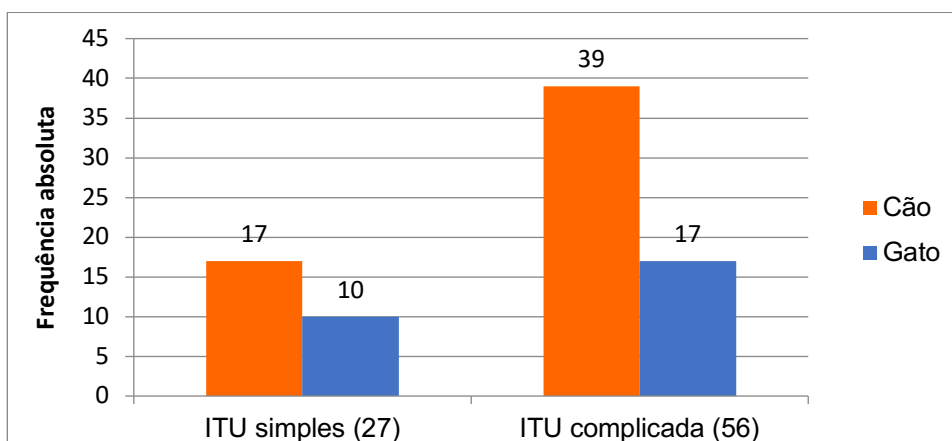


Legenda: URO +=urocultura positiva; URO -=urocultura negativa.

A Densidade urinária das amostras foi analisada e obtida a sua média. No caso das culturas positivas foi de 1.028 e a das culturas negativas foi de 1.030.

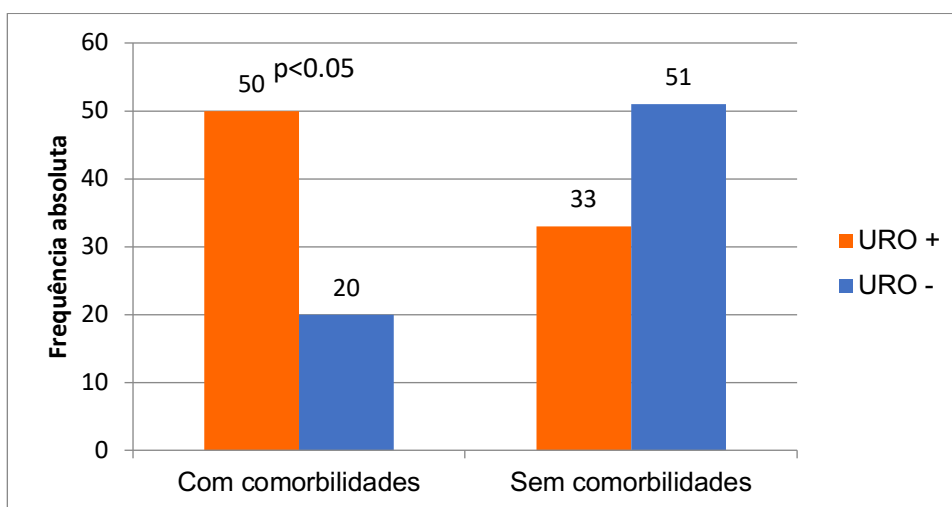
Ao classificar a ITU nos casos de urocultura positiva de acordo com as normas da ISCAID, detectou-se uma maior frequência de ITU complicada quer em cães como em gatos (Gráfico 6). Outro resultado adicional, foi o facto de em ambas as espécies, as ITU simples serem mais prevalentes em animais das duas faixas etárias até aos 8 anos, ou seja, jovens e adultos.

Gráfico 6 – Distribuição de ITU simples e ITU complicada por espécie.



Todos os casos clínicos (urocultura positiva e negativa) foram analisados quanto à presença de comorbilidades e como ilustrado pelo Gráfico 7 verificou-se que um número significativamente superior dos animais com comorbilidades foi diagnosticado com ITU (urocultura positiva) ($p < 0.05$).

Gráfico 7 – Representação gráfica da relação das comorbilidades com a ITU.



Legenda: URO +=urocultura positiva; URO -=urocultura negativa.

De entre as comorbilidades detectadas em animais com ITU, as mais frequentes incluíram neoplasia do trato urogenital, paraparésia, urolitíase e corticoterapia/imunossupressão em cães e doença renal crônica, algalias prévias (recentes) e urolitíase em gatos (Tabela 3 e Tabela 4).

Tabela 3 – Distribuição das comorbilidades encontradas nos casos positivos em cães.

COMORBILIDADES	Cão (n=34)	%
Paraparésia	6	15
Alterações do tônus vesical	2	5
Doença prostática	4	10
Neoplasia do trato urogenital	7	17,5
Urolitíase	6	15
Diabetes mellitus/ Hiperadrenocorticism	1/4	2,5/10
Corticoterapia/Imunossupressão	6	15
Administração de Citotóxicos	4	10

Legenda: seis cães apresentavam duas comorbilidades simultaneamente.

Tabela 4 – Distribuição das comorbilidades encontradas nos casos positivos em gatos.

COMORBILIDADES	Gato (n=16)	%
Doença renal crônica	8	40
Urolitíase	4	20
Anomalias urogenitais congénitas	1	5
Algalias prévias (recentes)	5	25
Uretrostomia	2	10

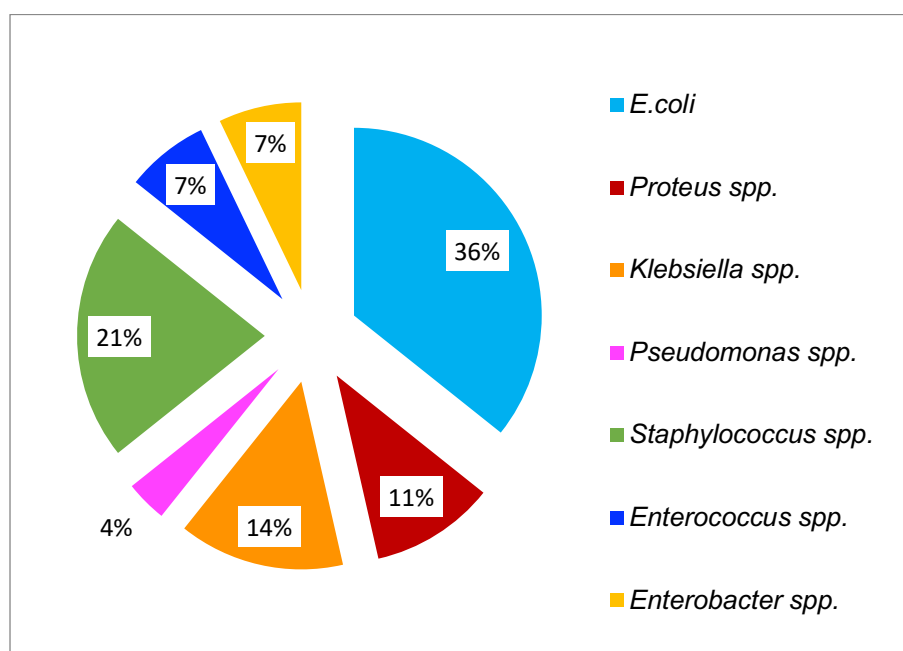
Legenda: quatro gatos apresentavam duas comorbilidades simultaneamente

Para finalizar a análises dos dados em relação a comorbilidades/fatores predisponentes, investigou-se se a relação entre ITU por bactérias MDR e prévia antibioterapia/hospitalização seria significativa. Foram obtidos dados concretos no histórico clínico consultado para cinquenta e dois cães e o total das vinte e sete infeções em gatos. Os resultados das quatro opções analisadas, ou seja, antibioterapia ou hospitalização prévia nos casos positivos por agentes MDR, da amostra de cães e gatos, submetidos ao teste de chi-quadrado, obtiveram uma relação significativa ($p < 0.05$).

A etiologia dos casos positivos foi identificada e caracterizado o seu comportamento face aos antimicrobianos mais comumente utilizados para tratamento das ITU.

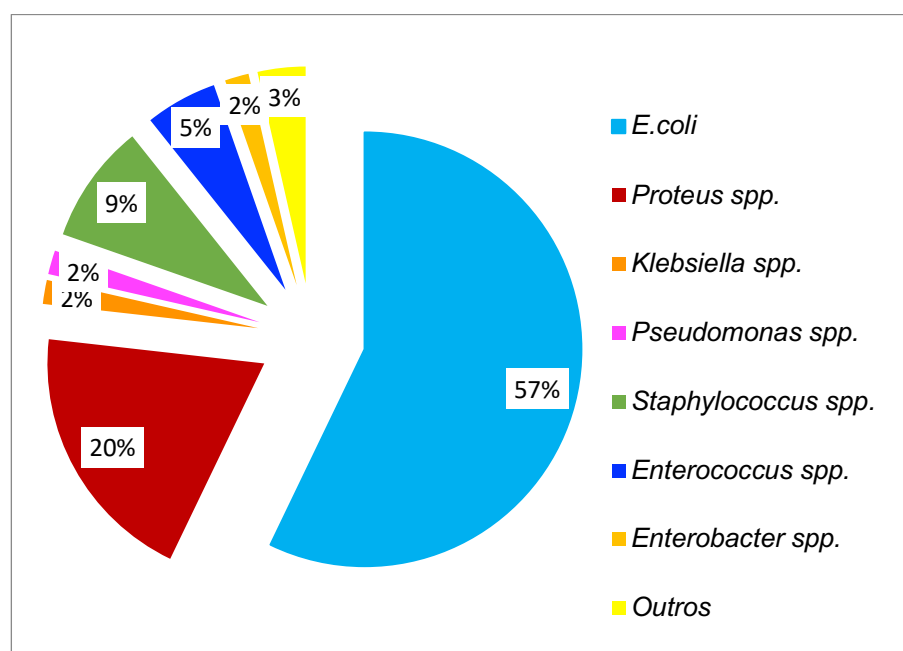
Dada a importância que tem o estudo e a análise da prevalência de cada agente etiológico, os resultados foram agrupados para cada uma das espécies em separado. Como ilustrado pela Gráfico 8, a *E. coli* é o agente etiológico de maior incidência nos casos positivos em gatos (36%; $n=10$), sendo seguido por *Staphylococcus* spp. Seguem-se os agentes etiológicos pertencentes ao género *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp. *Enterococcus* spp e *Enterobacter* spp. partilham a mesma percentagem de prevalência na amostra em estudo.

Gráfico 8 – Representação gráfica da etiologia na amostra felina.



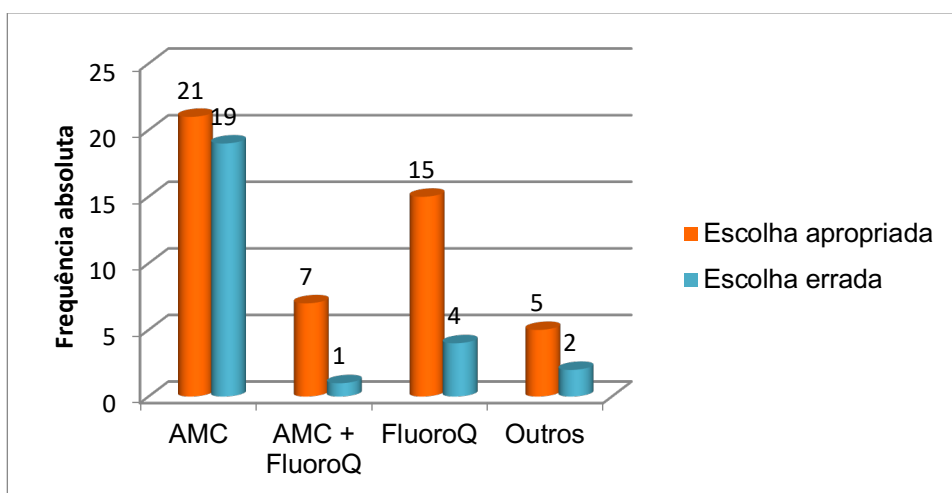
Os resultados na amostra populacional canina (Gráfico 9) são equiparáveis aos da amostra felina no que diz respeito ao agente etiológico mais prevalente, a *E. coli*, mas de forma ainda mais expressiva pois é superior a 50% (57%; $n= 32$). Seguem-se *Proteus spp.*, com uma prevalência que se destaca das restantes e *Staphylococcus spp.* Os restantes agentes etiológicos têm prevalências semelhantes entre si e menos expressivas.

Gráfico 9 – Representação gráfica da etiologia na amostra canina.



A Amoxicilina com Ácido Clavulânico (AMC) foi a escolha empírica de antimicrobiano mais frequente, efetuada pelos médicos veterinários responsáveis pelos casos clínicos, tendo sido a primeira escolha em quarenta das oitenta e três infecções confirmadas da amostra (Gráfico 10). Através da análise dos inquéritos dos casos de ITU, foi obtido este resultado e as restantes escolhas empíricas e foi seguido o sucesso terapêutico de todos. Em vinte e um casos clínicos (cerca de 25%) a AMC resolveu a ITU e o TSA veio confirmar a sensibilidade do agente etiológico a este antimicrobiano. Como segunda escolha de terapia empírica encontra-se o grupo das fluoroquinolonas, mais frequentemente a enrofloxacina e a marbofloxacina, embora outras também tenham sido utilizadas (ciprofloxacina e pradofloxacina). Em nove casos, a escolha aguardou pelo resultado do TSA.

Gráfico 10 – Representação simplificada do resultado terapêutico ao antimicrobiano escolhido empiricamente.



Legenda: AMC=amoxicilina/ácido clavulânico; FluorQ=fluoroquinolonas.

Foram obtidos outros resultados, de interesse clínico, ao analisar os TSA e respectivas sensibilidades dos agentes etiológicos das ITU, para as quais a escolha empírica não foi a AMC, representados na Tabela 5.

Em vinte e dois desses casos, em que na sua maioria a escolha recaiu nas fluoroquinolonas, a AMC teria resolvido a infecção, subindo assim para mais de metade dos casos de ITU resolvidos “empiricamente” com este antimicrobiano (cerca de 52%). As infecções não resolvidas/resistentes à AMC, mostraram-se sensíveis às fluoroquinolonas e quando resistentes a estas, na sua maioria revelaram-se agentes etiológicos multirresistentes (MDR).

Tabela 5 – Distribuição do número de casos em relação à escolha da antibioterapia empírica e *outcome* terapêutico.

Nº casos	AMC	AMC+ FluoroQ	FluoroQ	Outros
Iniciou empírica c/	40	8	19	7
Empírica coincidente com TSA	21	7 ^a	15	5
Se empírica inicial c/AMC, apropriado?	-	5 ^b	11	1

Legenda: ^a em 5 casos, ambos os antimicrobianos; em 2 casos, só a FluoroQ; ^b empírica inicial só com AMC seria coincidente com TSA

2.2 DETERMINAÇÃO DA “FRAT” PARA INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO EM ANIMAIS DE COMPANHIA EM PORTUGAL

2.2.1 OBJECTIVO

O objectivo deste estudo foi caracterizar a etiologia das ITU em cães e gatos e determinar a “FRAT” para os principais antimicrobianos utilizados no tratamento da infecção do trato urinário em medicina veterinária de cães e gatos da zona da grande Lisboa.

2.2.2 MATERIAIS & MÉTODOS

2.2.2.1 Bacterioteca

Foram recolhidos retrospectivamente os dados de etiologia e susceptibilidade aos antimicrobianos obtidos de 940 uroculturas positivas de cães e gatos obtidas consecutivamente na zona da grande Lisboa entre 1999 e 2016. As amostras de urina foram colhidas por cistocentese, algaliação ou jato livre. A detecção de bacteriúria significativa foi determinada por cultura bacteriana quantitativa e valoração de acordo com o método de colheita realizado (Bartges 2004). O diagnóstico de ITU baseou-se na presença de bacteriúria significativa, sinais clínicos e achados citológicos da urina seguindo as normas propostas por Weese et al. (2011). Não foram seguidas as guidelines da ISCAID mais recentes (ISCAID 2019) uma vez que as uroculturas estudadas correspondem a período anterior à sua publicação.

2.2.2.2 Susceptibilidade aos antimicrobianos

O teste de susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizado por difusão de disco ou por microdiluição de acordo com as normas do CLSI (CLSI, 2018; CLSI, 2019), e os critérios clínicos usados para a interpretação dos resultados Foram considerados os seguintes antimicrobianos: ampicilina 10 ug, amoxicilina/ácido clavulânico 30 ug, cefotaxima 30 ug, cefovecina 30 ug, cefoxitina 30µg, enrofloxacina 5 ug, ciprofloxacina 5 ug, gentamicina 10 ug, gentamicina 120 ug, oxacilina 1µg e trimetoprim/sulfametoxazol 25 ug.

2.2.2.3 Análise de dados

Para a FRAT e cálculo do fator de impacto (FI) foram considerados as seguintes categorias de antimicrobianos: amoxicilina (AMX), amoxicilina/ácido clavulânico (AMC), cefalosporinas de 3ª geração (CEF 3ªG), fluoroquinolonas de 2ª geração (FLUORQ2ªG), gentamicina (CN) e trimetoprim/sulfametoxazol (SXT). Para o cálculo do FI foram incluídos os géneros bacterianos isolados em mais de 2,5% das uroculturas consideradas.

Para a análise dos dados foi utilizado o software SAS para Windows, version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA).

2.2.3 RESULTADOS

2.2.3.1 Etiologia

No período de dezoito anos considerado (1999-2016) foram isoladas 1020 bactérias de 700 cães e 240 gatos.

A etiologia mais preponderante para ambas as espécies foi *E. coli*, com uma frequência de 46% ($n= 343$) e 39% ($n= 104$) em cães e gatos, respectivamente. Nos cães, foi seguida por *Proteus* spp. e *Staphylococcus* spp. Nos gatos, foi seguida por *Staphylococcus* spp. e depois por *Enterococcus* spp., com ligeira diferença. As Enterobacteriaceae foram identificadas em 72% ($n= 533$) das ITU dos cães e 56% ($n= 149$) das ITU dos gatos (Gráfico 11 e Gráfico 12).

Gráfico 11 - Distribuição da prevalência dos agentes etiológicos das amostras de cães.

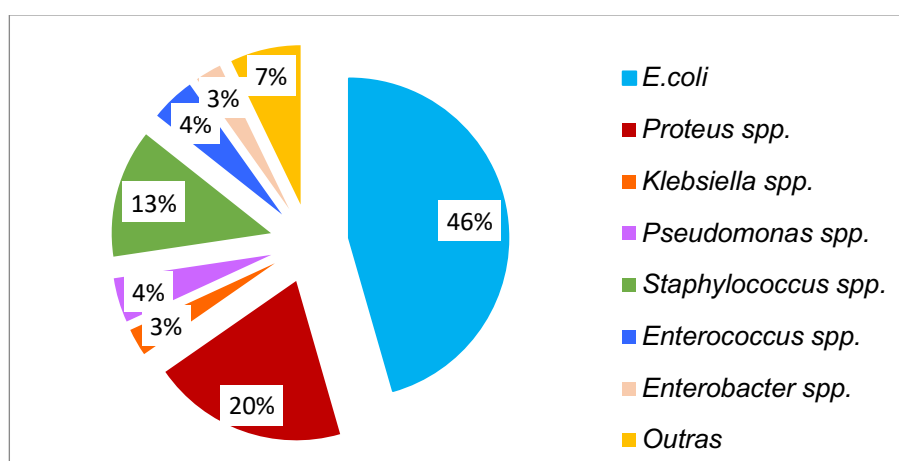
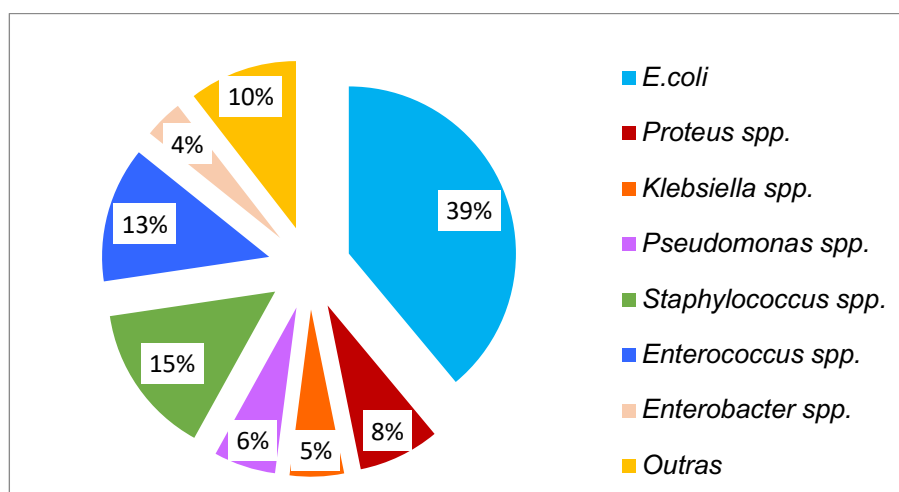


Gráfico 12 - Distribuição da prevalência dos agentes etiológicos das amostras de gatos.



2.2.3.2 Aplicação da FRAT

Os dados de susceptibilidade aos antimicrobianos bem como o respectivo IF encontram-se ilustrados nas quatro tabelas que se seguem. Numa abordagem inicial foram analisados os dados totais correspondentes ao período de 1999-2016 para cada espécie, nomeadamente cães (Tabela 6) e dos gatos (Tabela 7).

Os FI obtidos para a gentamicina foram os mais elevados, tanto no caso dos cães como no dos gatos. Em contrapartida o FI da amoxicilina foi o mais baixo também em ambas as espécies animais. O FI das cefalosporinas de 3^a geração e da amoxicilina-ácido clavulânico foi elevado nos cães (ambos acima dos 80%), sendo os mesmos valores consideravelmente inferiores no caso dos gatos (inferiores a 70%). De notar que no caso dos gatos, o FI das cefalosporinas de 3^a geração foi inferior ao da amoxicilina - ácido clavulânico, provavelmente devido à maior frequência de infeções por *Enterococcus* spp. identificada nesta espécie animal. Mesmo assim, a amoxicilina - ácido clavulânico obteve o maior FI, depois da gentamicina, para os gatos. De um modo geral, as ITU em gatos apresentaram um FI inferior àquele encontrado para as ITU de cães considerando todos os antimicrobianos testados.

De forma a avaliar a tendência da resistência ao longo do período estudado (1999-2016), a FRAT foi aplicada aos dados das amostras dos cães, divididas em dois períodos, de 1999-2007 e de 2008-2016 (Tabela 8 e Tabela 9). A frequência/incidência utilizada em ambos os períodos foi a global (correspondente aos 18 anos), para salientar as tendências de resistência e não da frequência dos agentes etiológicos.

Os FI obtidos para cada um dos antibióticos, quando comparados entre estes períodos, foi sempre inferior no período mais recente correspondente a 2008-2016. No período de 1999-2007 e para algumas bactérias/antibióticos, temos susceptibilidades de 100% ou muito perto desse valor. São exemplos, a susceptibilidade de *Staphylococcus* spp. e *Klebsiella* spp., em relação à amoxicilina-ácido clavulânico e cefalosporinas de 3^aG. No período de 2008-2016, só para a gentamicina encontramos susceptibilidade de 90% para algumas bactérias, e nenhum valor de 100%. No tocante ao FI, estes tiveram valores de 54%-93% no primeiro período considerado e 50-89% no segundo refletindo um aumento de resistência aos antimicrobianos ao longo do tempo. Esta tendência foi também identificada num estudo anterior, que utilizou os presentes dados, e no qual foi feita a análise de cada agente microbiológico isoladamente (Marques et al. 2018).

Tabela 6 - Resultados da FRAT aplicada às amostras de cão no período 1999-2016.

	Incidência	AMX	F	AMC	F	CEF3^aG	F	SXT	F	FLURQ2^aG	F	CN	F
	%	S%		S%		S%		S%		S%		S%	
<i>Enterobacter</i> spp.	2,66	0	0	0	0	60 (n=20)	1,59	75 (n=20)	1,99	70 (n=20)	1,86	85 (n=20)	2,26
<i>Enterococcus</i> spp.	4,52	82,35 (n=34)	3,72	82,35 (n=34)	3,72	0	0	0	0	0	0	86,67 (n=30)	3,91
<i>E. coli</i>	45,55	56,25 (n=336)	25,62	84,71 (n=340)	38,58	91,25 (n=343)	41,56	75,51 (n=343)	34,39	77,26 (n=343)	35,19	91,76 (n=340)	41,79
<i>Klebsiella</i> spp.	2,79	0	0	57,14 (n=21)	1,59	66,67 (n=21)	1,86	52,38 (n=21)	1,46	52,38 (n=21)	1,46	85 (n=20)	2,37
<i>Pseudomonas</i> spp.	4,52	0	0	0	0	0	0	0	0	61,76 (n=34)	2,79	72,73 (n=33)	3,28
<i>Staphylococcus</i> spp.	13,01	41,84 (n=98)	5,44	96,84 (n=95)	12,59	96,84 (n=95)	12,59	89,80 (n=98)	11,68	94,79 (n=96)	12,33	95,88 (n=97)	12,47
<i>Proteus</i> spp.	19,79	72,79 (n=147)	14,40	90,48 (n=147)	17,90	92,52 (n=147)	18,30	70,27 (n=148)	13,90	80,41 (n=148)	15,91	94,59 (n=148)	18,71
Total*	92,84%		49,18		74,38		75,9		63,42		69,54		84,79
Atividade global (Fator/Incidência)			52,97		80,11		81,75		68,31		74,90		91,32

Legenda: amoxicilina (AMX), amoxicilina/ácido clavulânico (AMC), cefalosporinas de 3ª geração (CEF3^aG), fluoroquinolonas de 2ª geração (FLUORQ2^aG), gentamicina (CN) e trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), S%, percentagem de susceptíveis. *Só espécies de bactérias isoladas em mais de 2,5% de uroculturas positivas foram incluídas no cálculo da FRAT

Tabela 7- Resultados da FRAT aplicada às amostras de gato no período 1999-2016.

	Incidência %	AMX S%	F	AMC S%	F	CEF3^aG S%	F	SXT S%	F	FLURQ2^aG S%	F	CN S%	F
<i>Enterobacter spp.</i>	3,75	0	0	0	0	30 (n=10)	1,12	50 (n=10)	1,87	30 (n=10)	1,12	30 (n=10)	1,12
<i>Enterococcus spp.</i>	13,11	94,29 (n=35)	12,36	94,29 (n=35)	12,36	0	0	0	0	0	0	83,33 (n=30)	10,92
<i>E. coli</i>	38,95	48,54 (n=103)	18,90	77,88 (n=104)	30,33	83,33 (n=102)	32,45	72,12 (n=104)	28,09	71,84 (n=103)	27,98	87,50 (n=104)	34,08
<i>Klebsiella spp.</i>	5,24	0	0	57,14 (n=14)	2,99	35,71 (n=14)	1,87	21,43 (n=14)	1,12	0	0	50 (n=14)	2,62
<i>Proteus spp.</i>	7,87	52,38 (n=21)	4,12	85,71 (n=21)	6,74	85,00 (n=20)	6,68	55,0 (n=20)	4,32	71,43 (n=21)	5,62	90 (n=20)	7,08
<i>Pseudomonas spp.</i>	5,99	0	0	0	0	0	0	0	0	46,67 (n=15)	2,79	66,67 (n=15)	3,99
<i>Staphylococcus spp.</i>	14,61	34,21 (n=38)	4,99	62,86 (n=35)	9,18	62,86 (n=35)	9,18	84,62 (n=39)	12,36	66,67 (n=39)	9,74	84,62 (n=39)	12,36
Total*	89,52%		40,37		61,6		51,3		47,76		47,25		72,17
Atividade global (Fator/Incidência)			45,09		68,81		57,3		53,35		52,78		80,61

Legenda: amoxicilina (AMX), amoxicilina/ácido clavulânico (AMC), cefalosporinas de 3^a geração (CEF3^aG), fluoroquinolonas de 2^a geração (FLURQ2^aG), gentamicina (CN) e trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), S%, percentagem de susceptíveis. *Só espécies de bactérias isoladas em mais de 2,5% de uroculturas positivas foram incluídas no cálculo da FRAT

Tabela 8– Resultados da FRAT aplicada às amostras de cão no período entre 1999-2007

	Incidência %	AMX S%	F	AMC S%	F	CEF3^aG S%	F	SXT S%	F	FLURQ2^aG S%	F	CN S%	F
<i>Enterobacter</i> spp.	2,66	0	0	0	0	70 (n=10)	1,86	80 (n=10)	2,13	80 (n=10)	2,13	80 (n=10)	2,13
<i>Enterococcus</i> spp.	4,52	90 (n=20)	4,07	90 (n=20)	4,07	0	0	0	0	0	0	88,89 (n=18)	4,02
<i>E. coli</i>	45,55	57,44 (n=195)	26,16	90,77 (n=195)	41,35	94,36 (n=195)	42,98	74,36 (n=195)	33,87	77,44 (n=195)	35,27	92,78 (n=194)	42,26
<i>Klebsiella</i> spp.	2,79	0	0	100 (n=6)	2,79	100 (n=6)	2,79	83,33 (n=6)	2,32	83,33 (n=21)	2,32	83,33 (n=6)	2,32
<i>Pseudomonas</i> spp.	4,52	0	0	0	0	0	0	0	0	70 (n=20)	3,16	73,68 (n=19)	3,33
<i>Staphylococcus</i> spp.	13,01	44,12 (n=68)	5,74	100 (n=68)	13,01	100 (n=68)	13,01	91,18 (n=68)	11,86	97,06 (n=68)	12,63	98,53 (n=68)	12,81
<i>Proteus</i> spp.	19,79	75 (n=92)	14,84	94,57 (n=92)	18,71	96,74 (n=92)	19,14	70,65 (n=92)	13,98	81,52 (n=92)	16,13	97,83 (n=92)	19,36
Total*	92,84%		50,81		79,93		79,78		64,16		71,63		86,23
Atividade global (Fator/Incidência)			54,73		86,09		85,93		69,10		77,15		92,88

Legenda: amoxicilina (AMX), amoxicilina/ácido clavulânico (AMC), cefalosporinas de 3ª geração (CEF3^aG), fluoroquinolonas de 2ª geração (FLURQ2^aG), gentamicina (CN) e trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), S%, percentagem de susceptíveis. *Só espécies de bactérias isoladas em mais de 2,5% de uroculturas positivas foram incluídas no cálculo da FRAT

Tabela 9 – Resultados da FRAT aplicada às amostras de cão no período entre 2008-2016.

	Incidência %	AMX S%	F	AMC S%	F	CEF3^aG S%	F	SXT S%	F	FLURQ2^aG S%	F	CN S%	F
<i>Enterobacter</i> spp.	2,66	0	0	0	0	50 (n=10)	1,33	70 (n=10)	1,86	60 (n=10)	1,59	90 (n=10)	2,39
<i>Enterococcus</i> spp.	4,52	71,43 (n=14)	3,72	71,43 (n=14)	3,72	0	0	0	0	0	0	83,33 (n=12)	3,91
<i>E. coli</i>	45,55	54,61 (n=141)	24,87	76,55 (n=145)	34,87	87,16 (n=148)	39,70	77,03 (n=148)	35,08	77,03 (n=148)	35,08	90,41 (n=146)	41,18
<i>Klebsiella</i> spp.	2,79	0	0	40 (n=15)	1,12	53,33 (n=15)	1,49	40 (n=15)	1,12	40 (n=15)	1,12	85,71 (n=14)	2,39
<i>Pseudomonas</i> spp.	4,52	0	0	0	0	0	0	0	0	50 (n=14)	2,26	71,43 (n=14)	3,23
<i>Staphylococcus</i> spp.	13,01	36,67 (n=30)	4,77	88,89 (n=27)	11,56	88,89 (n=27)	11,56	86,67 (n=30)	11,27	89,29 (n=28)	11,61	89,66 (n=29)	11,66
<i>Proteus</i> spp.	19,79	69,09 (n=55)	13,67	83,64 (n=55)	16,55	85,45 (n=55)	16,91	69,64 (n=56)	13,78	78,57 (n=56)	15,55	89,29 (n=56)	17,67
Total*	92,84%		47,03		67,82		70,99		63,11		67,21		82,43
Atividade global (Fator/Incidência)			50,66		73,05		76,46		67,97		72,39		88,79

Legenda: amoxicilina (AMX), amoxicilina/ácido clavulânico (AMC), cefalosporinas de 3ª geração (CEF3^aG), fluoroquinolonas de 2ª geração (FLURQ2^aG), gentamicina (CN) e trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), S%, percentagem de susceptíveis. *Só espécies de bactérias isoladas em mais de 2,5% de uroculturas positivas foram incluídas no cálculo da FRAT

3 DISCUSSÃO

No primeiro estudo aqui apresentado, prático e baseado em casos clínicos, a distribuição de ITU na amostra populacional foi de encontro à bibliografia consultada (Ling et al. 2001; Seguin et al. 2003; Gerber et al. 2005; Litster et al. 2009). Os cães com maior prevalência de ITU do que os gatos, e o mesmo nas cadelas em relação aos cães, ambas diferenças com significado estatístico ($p < 0.05$). A elevada osmolaridade que caracteriza a urina normal do gato e que inibe a multiplicação de bactérias é considerada uma das defesas principais que protege a espécie das ITU (Chew et al. 2011). A menor extensão da uretra das fêmeas aliada à proximidade do ânus explica a sua maior sensibilidade à ITU; as propriedades antibacterianas da secreção prostática exercem uma ação protetora nos machos (Seguin et al. 2003; Chew et al. 2011).

Em relação à idade, os cães da faixa etária mais avançada (mais de 8 anos) foram os mais representados neste estudo, o que está de acordo com outros estudos já efetuados que associam a idade mais avançadas à ITU (Lekcharoensuk et al. 2001; Ling et al. 2001; Bailiff et al. 2008). No presente estudo, os gatos na faixa etária dos 1 e 8 anos, foram os mais representados, com uma pequena diferença para os gatos com mais de 8 anos. Um défice na imunidade e a probabilidade de existirem doenças concomitantes em animais geriátricos são as causas para uma maior predisposição à ITU (Bailiff et al. 2008).

A análise dos dados de cada caso clínico incluiu, dada a vertente clínica deste estudo, a determinação da razão pela qual surge a suspeita de ITU, a qual leva à realização da urocultura e posterior confirmação se é ou não ITU. A anamnese e os sinais clínicos do animal foram o ponto de partida e os resultados da urianálise concordantes ou, em alguns casos (na ausência de sinais clínicos), o motivo da suspeita.

Os sinais clínicos mais comuns de ITU como a hematúria e a polaquiúria foram os mais descritos nos casos positivos; no entanto, alguns casos positivos (cerca de 22%) não apresentaram qualquer sintomatologia. Vários estudos consultados confirmam este achado e baseiam no mesmo a recomendação de ser efetuada urocultura (Forrester et al. 1999; Litster et al. 2009; Martinez-Ruzafa et al. 2012). Por outro lado, no caso dos gatos, muitos dos animais sem ITU apresentavam sinais clínicos como hematúria, polaquiúria e disúria. Nesta espécie, a cistite idiopática é uma doença muito frequente, de diagnóstico por exclusão e estes sinais clínicos são frequentemente observados (Buffington et al. 2006; Defauw et al. 2011) sendo assim obrigatória a confirmação laboratorial de ITU.

A piúria e a bacteriúria, se presentes na observação do sedimento urinário, são dois parâmetros citológicos sugestivos de ITU (Weese et al. 2011). Neste estudo, ambas demonstraram relação significativa ($p < 0.05$) entre a sua presença na urianálise e o caso clínico ser de ITU. Esta relação foi encontrada em vários trabalhos, com maior ou menor

evidência (Swenson et al. 2004; Bailiff et al. 2006; Mayer-Roenne et al. 2007; Litster et al. 2009; Swenson et al. 2011). Embora tenha sido encontrada esta relação, os autores, destes e de outros trabalhos (Bartges 2004; Lulich and Osborne 2004), são coincidentes na opinião que a decisão para efetuar urocultura não se deve basear somente na presença de piúria e/ou bacteriúria pois casos de ITU podem não apresentar qualquer uma delas. É de ressaltar também que por se terem utilizado as guidelines de 2011 (Weese et al. 2011), a presença de indicadores citológicos em animais assintomáticos foi valorizada para a sua inclusão no grupo de ITU. O mesmo não aconteceria caso se utilizassem as guidelines recentemente publicadas (Weese et al. 2019). Serão necessários novos estudos, utilizando um maior número de casos do que aqui apresentados para aferir se, considerando as novas recomendações da ISCAID (ISCAID 2019), a piúria está verdadeiramente associada à presença de ITU ou apenas estará associada à presença de bacteriúria significativa.

Em estudos de cães com doenças endócrinas (Forrester et al. 1999) ou tratamento prolongado com glucocorticóides por doenças pruríticas (Torres et al. 2005) a conclusão foi mesmo que a decisão de efetuar urocultura não se deve basear somente nos resultados citológicos. No presente estudo também existiram casos de ITU sem piúria nem bacteriúria (cerca de 15%). Embora a densidade urinária baixa (isostenúria) seja considerada como um fator predisponente à ITU, neste estudo, não existiu praticamente diferença entre a média das densidades urinárias dos casos negativos e dos casos positivos, 1.030 e 1.028 respectivamente. Este resultado poderá estar relacionado com a pequena amostra considerada no presente trabalho. No entanto, este achado enquadra-se no de outros estudos, que procuraram averiguar, se a densidade urinária baixa, característica de algumas doenças como a doença renal crónica ou o hiperadrenocorticism, revelaria relação com uroculturas positivas, não tendo a mesma sido encontrada (Forrester et al. 1999; Bailliff et al. 2008; Lund et al. 2013). Esta relação foi encontrada num estudo, entre diabetes mellitus em gatos e isostenúria (Mayer-Roenne et al. 2007) mas não nos casos de hipertiroidismo e doença renal crónica. Litster e colegas (2009) encontraram relação entre densidades urinárias mais baixas nas ITU causadas por bactérias Gram negativas em comparação com as infeções por Gram positivas ou sem infeção urinária.

Os casos positivos, após análise das suas características, foram classificados em ITU simples e ITU complicada para ambos, cães e gatos, de acordo com as *guidelines* da ISCAID de 2011 (Weese et al. 2011). Nos cães, as ITU complicadas foram as mais encontradas, de forma expressiva. Nos gatos, a diferença não é assinalável. Para este achado, pensamos que contribua outro resultado já anteriormente apresentado, a idade mais avançada dos casos de ITU, nos cães e conseqüente maior frequência de comorbilidades ou probabilidade de infeções recorrentes nestes animais (Wong et al. 2015). Outro facto assinalável para esta distribuição é as amostras deste estudo, na sua maioria, serem oriundas de um hospital

veterinário, que recebe casos referenciados, ou seja, maior probabilidade de animais com ITU recorrente, antibioterapia recente e/ou comorbilidades (Wong et al. 2015).

As ITU nos gatos não são comuns e habitualmente ocorrem como uma complicação de outra doença ou medicamento que compromete os mecanismos de defesa intrínsecos do trato urinário, altere a anatomia do trato urinário, suprima a função imune, entre outras alterações (Bailliff et al. 2006). Nos cães, a ITU simples é comumente diagnosticada (Ling et al. 2001) e a ITU recorrente ou persistente, é encontrada também com regularidade (Norris et al. 2000; Seguin et al. 2003). As ITU recorrentes tipicamente ocorrem em cães com comorbilidades e podem ser assintomáticas, especialmente na presença de uma doença crónica (Thompson et al. 2011). A implementação das novas guidelines da ISCAID (Weese et al. 2019) em estudos futuros poderá revelar algumas diferenças quanto aos resultados de estudos previamente publicados e ao aqui apresentado, uma vez que a presença de comorbilidades deixou de ser um factor tão preponderante na classificação da ITU.

Ter uma comorbilidade, neste estudo, foi estatisticamente significativo ($p < 0.05$) para ser ITU positivo. As comorbilidades mais encontradas no cão foram a paraparésia, neoplasias do trato urogenital, urolitíase e corticoterapia, seguidas pela doença prostática, hiperadrenocorticismismo e administração de citotóxicos. Estes resultados enquadram-se na literatura consultada (Hamaide et al. 1998; Forrester et al. 1999; Seguin et al. 2003; Torres et al. 2005; Bubenik et al. 2008; Smee et al. 2013b; Budreckis et al. 2015; Olin and Bartges 2015) e todos os autores são unânimes quanto à importância das comorbilidades na ITU. O tratamento/controlo das comorbilidades tem que ser efetuado para que seja possível atingir sucesso terapêutico da ITU e em ITU persistentes, o diagnóstico de possíveis comorbilidades deve ser contemplado (Seguin et al. 2003; Thompson et al. 2011). Alguns dos trabalhos constataram que muitos dos cães com comorbilidades estavam assintomáticos para a ITU, o que reforça a necessidade de ser efetuada urocultura (Forrester et al. 1999; Seguin et al. 2003). Este facto não acontece neste estudo, pois a urocultura foi requisitada devido à suspeita de ITU.

Nos gatos deste estudo a comorbilidade mais prevalente foi a doença renal crónica, seguida de algalias prévias recentes, urolitíase, uretostomia e um caso de anomalia congénita. Estas comorbilidades e sua ocorrência relacionada com casos de ITU felina enquadram-se nos resultados encontrados em outros estudos (Osborne et al. 1996; Mayer-Roenne et al. 2007; Martinez-Ruzafa et al. 2012; Hugonnard et al. 2013; Teichmann-Knorrn et al. 2018). Como recomendado no caso dos cães, o eficaz controlo da comorbilidade é determinante para o sucesso terapêutico da ITU. Sendo a doença renal tão prevalente em gatos idosos, este estudo corrobora a importância da exclusão de ITU no momento de diagnóstico e nos controlos da evolução da doença nos nossos pacientes. A algaliação desempenhada de forma rigorosa e em condições óptimas de esterilização é recomendada,

tendo em conta estes resultados e a prevalência considerável de Cistite idiopática felina, visto ser frequente o recurso a este procedimento no seu manejo terapêutico (Lekcharoensuk et al. 2001; Gerber et al. 2005).

A relação encontrada com relevância estatística ($p < 0.05$) do fator predisponente antibioterapia/hospitalização prévias e infeção por agente MDR, são achados consistentes com outros estudos (Gibson et al. 2008; Hernandez et al. 2014).

A etiologia das ITU deste estudo, é coincidente na sua prevalência com vários estudos consultados; *E. coli* foi a bactéria mais isolada, nos cães e nos gatos. Devido ao tamanho não extenso da amostra populacional aqui estudada, nenhum valor de prevalência apresentou significado estatístico. Nos cães, *E. coli* foi isolada em mais de metade das amostras, seguida por *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp. Esta distribuição da etiologia é idêntica à do estudo europeu multicêntrico (Marques et al. 2016) e difere de outros estudos (Hall et al. 2015; Wong et al. 2015) unicamente na elevada prevalência de *Proteus* spp., acima dos outros dois géneros mais frequentes. Nos gatos, *E. coli* foi também a mais isolada, não de forma tão expressiva como nos cães. Neste estudo, *Staphylococcus* spp. foi o segundo género mais prevalente, seguido por *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. e *Enterobacter cloacae*. Nos gatos, *E. coli* como mais prevalente, coincide com a maioria dos estudos assim como é frequente que o segundo género mais isolado seja *Staphylococcus* spp. (Marques et al. 2016; Teichmann-Knorrn et al. 2018). Litster et al. (2007) obteve *E. coli* como o agente mais prevalente e uma representação muito expressiva de *Staphylococcus felis*, só superada por *Enterococcus* spp. O *Enterococcus* spp é um género bastante prevalente nos estudos em gatos (Marques et al. 2016; Teichmann-Knorrn et al. 2018) o que difere do presente estudo. As bactérias pertencentes à família Enterobacteriaceae foram as responsáveis por mais de metade dos casos de ITU, nos cães e nos gatos deste estudo, em conformidade com estudos consultados (Marques et al. 2016; Moyaert et al. 2017; Wong et al. 2015).

Os estudos de prevalência e resistência aos antimicrobianos das bactérias que causam infeção em pequenos animais são de extremo relevo e importância pela óbvia necessidade de monitorização da evolução da resistência aos antimicrobianos, pela emergência de estirpes multirresistentes, pela ausência de novos antimicrobianos e pela necessidade de fundamentar medidas de *stewardship* antimicrobiana. A necessidade de antibioterapia empírica acontece em muitos dos casos clínicos e o conhecimento da prevalência da resistência local aos antimicrobianos para cada infeção, poderá ser usada para orientar a escolha empírica mais apropriada. No estudo aqui apresentado, a AMC foi a escolha empírica em 48% da totalidade dos casos (83) e foi coincidente com os resultados do TSA em 25% dessa escolha; acrescentando os casos em que se aguardou pelo TSA para iniciar antibioterapia, teria tido sucesso em 31%. E se a escolha tivesse recaído sempre na AMC em

vez de uma fluoroquinolona ou outros antimicrobianos, o sucesso terapêutico total da AMC teria sido de 52%. Esta escolha não vai de encontro às recomendações das *guidelines* da ISCAID, nas quais a terapia empírica incide inicialmente na escolha de amoxicilina ou trimetoprim/sulfadiazina. Estes antimicrobianos não se encontram disponíveis em muitas apresentações para uso veterinário em pequenos animais em Portugal, pelo que a escolha dos mesmos se torna menos prática e exequível. Adicionalmente, como foi denotado na segunda parte deste estudo, o FRAT para a amoxicilina é bastante reduzido pelo que a sua escolha empírica poderá não ser apropriada em Portugal. A escolha empírica de uma fluoroquinolona foi feita em dezanove casos, tendo sido coincidente com o TSA em quinze. Se a escolha nestes casos tivesse recaído na AMC, teria sido apropriada em onze desses dezanove casos revelando a adequação da *guidelines* da ISCAID quanto à preferência deste último (Weese et al. 2011; ISCAID, 2019). Optar empiricamente por uma fluoroquinolona demonstrou eficácia, no entanto, em 58% desses casos, a utilização de um antimicrobiano considerado como criticamente importante para o homem (CIA) poderia ter sido substituída, com sucesso, pela AMC. Não podemos, no entanto, ignorar a importância da *compliance*, muito relevante em medicina veterinária e que torna o uso das fluoroquinolonas mais apelativo, pela frequência de administração e pelas apresentações especialmente formuladas para cães e gatos disponíveis no mercado.

O segundo estudo apresentado nesta dissertação consistiu numa caracterização da etiologia das ITU e aplicação da FRAT, ao conjunto de amostras de urina positivas, recebidas entre 1999 e 2016. Nas *guidelines* de 2011, propostas pela ISCAID (Weese et al. 2011) e revistas em 2019, a antibioterapia empírica recomendada, de primeira linha, é amoxicilina ou trimetoprim/sulfadiazina. É, contudo, importante saber se estas *guidelines* se aplicam às diferentes localizações geográficas e quais as tendências na resistência dos agentes etiológicos, ao longo dos anos (Teichmann-Knorrn et al. 2018). Os estudos com a aplicação da FRAT são interessantes pois fornecem informação de resistência aos antimicrobianos de uma forma ponderada utilizando critérios como a incidência dos agentes etiológicos e a sua susceptibilidade aos antibióticos avaliados. O estudo aqui apresentado, tem como muitos outros estudos científicos, alguns *BIAS*, como por exemplo o que advém do tipo de laboratório que recebeu as amostras em estudo; um laboratório que recebe principalmente referências e não casos de primeira opinião terá amostras de animais com vários ciclos de antibioterapia prévia, maior prevalência de doenças crónicas concomitantes e consequentemente estipes de bactérias potencialmente mais resistentes. Outro factor, é a própria localização geográfica, por exemplo, países da Europa do Sul e do Norte têm níveis de resistência diferentes (Marques et al. 2016). Os estudos com a aplicação da FRAT são úteis no desenvolvimento de *guidelines* locais, que contribuam para uma utilização racional da antibioterapia (Hall et al.

2013) no entanto são bastante escassos (Ball et al. 2008; Dorsch et al. 2015; Rampacci et al. 2018; Teichmann-Knorrn et al. 2018).

A etiologia encontrada nas uroculturas positivas, de 1999-2016, incluídas no presente estudo é coincidente com a de outros já publicados (Marques et al. 2016; Moyaert et al. 2017), sendo a *E. coli* o agente etiológico mais prevalente, em cães e gatos, 45,55% e 38,95%, respectivamente. Nos cães seguiu-se *Proteus* spp. e *Staphylococcus* spp. e nos gatos *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp. Fazendo a comparação com a etiologia encontrada em outros estudos, no caso dos cães, observa-se alguma alternância no agente mais prevalente após a *E. coli*, no entanto, em todos os trabalhos a etiologia predominante é de Enterobacteriaceae (Ball et al. 2008; Hall et al. 2013; Moyaert et al. 2017). Nos gatos, depois da *E. coli*, seguem-se *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp., alternando entre si, conforme os estudos, mas com unanimidade no facto de as bactérias Gram positivas serem bastante prevalentes nas ITU felinas (Litster et al. 2007; Dorsch et al. 2015; Teichmann- Knorrn et al. 2018).

Os factores de impacto, obtidos neste estudo, para amoxicilina, amoxicilina – ácido clavulânico, cefalosporinas de 3ª geração, trimetoprim/sulfametoxazol, fluoroquinolonas de 2ª geração e gentamicina podem ser interpretados *per se* e comparados com os resultados consultados de outros estudos (Ball et al. 2008; Hall et al. 2013; Dorsch et al. 2015; Rampacci et al. 2018; Teichmann-Knorrn et al. 2018).

Tanto em cães como em gatos, a gentamicina foi o antibiótico que obteve o FI mais elevado (acima dos 80). Este resultado dever-se-á em parte ao facto de este ser um antimicrobiano de administração parenteral e com importantes efeitos secundários levando à sua menor prescrição. Em situação oposta, a amoxicilina obteve o menor FI em ambas as espécies (52,97 nos cães e 45,09 nos gatos).

No caso dos cães, considerando o período total de 1999-2016, seguem-se as cefalosporinas de 3ª geração e a amoxicilina-ácido clavulânico, acima de 80 em ambos os casos e as fluoroquinolonas de 2ª geração, a rondar 75. Estes valores situam-se acima de dois estudos europeus (inglês e italiano) consultados (Hall et al. 2013; Rampacci et al. 2018), sendo que no último, os factores de impacto obtidos foram bastante menores. Os autores de ambos os estudos sugerem ser a instituição onde foram obtidas as amostras a causa destes valores baixos, por serem de referência e como já anteriormente discutido, poderem assim incluir bactérias mais resistentes. Em contrapartida, um estudo anterior a estes (Ball et al. 2008), efetuado no Canadá e num hospital de primeira opinião, obteve factores de impacto bastante superiores, a rondar os 90 ou mesmo acima deste valor.

Se observarmos os resultados em modo comparativo entre os dois períodos, de 1999-2007 e 2008-2016, os FI obtidos para cada um dos antibióticos é sempre inferior no período mais recente, o que releva uma tendência para o aumento da resistência. O FI da gentamicina,

seguido pelo das cefalosporinas 3^aG e AMC é o mais elevado em ambos os períodos, mas com valores consideravelmente inferiores no período mais recente (2008-2016).

Comparando o período de 2008-2016 com os dois estudos acima mencionados (Hall et al. 2013; Rampacci et al. 2018), os FI do presente estudo continuam a ser superiores, mas a diferença é menor e, no caso da enrofloxacin no trabalho de Hall et al. (2013), o FI desta é superior ao das fluoroquinolonas 2^aG deste trabalho.

No caso dos gatos, é a AMC que detém o factor de impacto mais elevado, praticamente setenta (70). Entre os estudos consultados de FRAT, em amostras exclusivamente felinas encontramos resultados diferentes e interessantes (Dorsch et al. 2015; Teichmann-Knorrn et al. 2018). Nos dois estudos alemães (Dorsch et al. 2015; Teichmann-Knorrn et al. 2018), efetuados na mesma instituição e que se completam em termos temporais (de 2000-2009 e de 2009-2014), os factores de impacto aumentaram e estão sensivelmente todos acima de oitenta (82- 89). É sugerida como causa deste aumento, a implementação de regras para o uso mais racional da antibioterapia na instituição. O estudo italiano obteve também para os gatos, factores de impacto bastante menores, para todos os antibióticos avaliados (Rampacci et al. 2018). Os valores para cefalosporinas de 3^a geração e trimetoprim/sulfamida são dos mais baixos, o que é consistente com o presente estudo e pode ser explicado pela alta prevalência de ITU por *Enterococcus* spp. nos gatos e suas resistências intrínsecas ((van Duijkeren et al. 2017). A AMC, após a gentamicina, é uma boa escolha, para os casos de *E. coli* e principalmente para *Enterococcus faecalis* (Rampacci et al. 2018), coincidindo com os meus resultados do trabalho prático.

Em ambas as espécies, os resultados do FRAT parecem corroborar as recomendações da ISCAID quanto à utilidade da AMC e SXT como primeira linha de terapêutica empírica. Pelo contrário, a amoxicilina parece não ser uma boa alternativa em Portugal recomendando-se apenas o seu uso (de-escalação) após a obtenção dos resultados de TSA.

4 CONCLUSÕES FINAIS

Os dados obtidos no estudo 1, em Lisboa, estiveram em conformidade com os dados consultados, previamente publicados noutras regiões do mundo. Encontrou-se analogia na maior frequência de ITU em cadelas e na associação de piúria, bacteriúria e doenças concomitantes com ITU. A urocultura é considerada *gold standard* nas *guidelines* compiladas pela ISCAID e essa recomendação mantém-se de 2011 para 2019 (Weese et al. 2011; Weese et al. 2019). No que diz respeito à terapia antimicrobiana usada para o tratamento das ITU, no estudo 1, a AMC iniciada de forma empírica demonstrou ser uma boa opção, com sucesso terapêutico.

O estudo 2, que utilizou a FRAT, obteve resultados semelhantes a outros estudos consultados sobre o mesmo tema. Nomeadamente, a etiologia mais prevalente das ITU, a *E. coli* e de uma forma geral, as *Enterobacteriaceae*. Na comparação entre os dois períodos analisados, na amostra canina, observou-se uma diminuição da suscetibilidade aos antimicrobianos usados no estudo. Este dado suporta outros, amplamente publicados e consultados, sobre o aumento da resistência aos antimicrobianos. As *guidelines* ISCAID consideram o uso da AMC uma escolha empírica razoável quando os dados de suscetibilidade apontam para uma prevalente resistência à AMX mas suscetibilidade à AMC (Weese et al. 2019). O Estudo 2, demonstrou que a AMX isolada não parece ser uma boa opção empírica na região de Lisboa para cães e gatos com ITU. Contudo, a AMC mantém-se entre os antimicrobianos com maior índice FRAT pelo que se devem seguir as recomendações do ISCAID a respeito deste antimicrobiano.

A resistência aos antimicrobianos é uma realidade e estes estudos demonstram a importância do uso racional dos antimicrobianos e a importância da existência de *guidelines* locais, baseadas em dados de prevalência e suscetibilidade.

5 BIBLIOGRAFIA

- Bailliff NL, Nelson RW, Feldman EC, Westropp JL, Ling GV, Jang SS, Kass PH. 2006. Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med.* 20(4):850-855.
- Bailliff NL, Westropp JL, Nelson RW, Sykes JE, Owens SD, Kass PH. 2008. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Vet Clin Pathol.* 37(3):317-322.
- Ball KR, Rubin JE, Chirino-Trejo M, Dowling PM. 2008. Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002–2007. *Can Vet J.* 49(10):985-990.
- Bartges JW. 2004. Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 34(4):923-933.
- Beco L, Guaguère E, Lorente Mendéz C, Noli C, Nuttall T, Vroom M. 2013. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (2): antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Vet Rec.* 172(6):156-160.
- Blondeau JM, Tillotson GS. 1999. Formula to help select rational antimicrobial therapy (FRAT): its application to community –and hospital-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 12(2):145-150.
- Bogaerts P, Huang TD, Bouchahrouf W, Bauraing C, Berhin C, el Garch F, Glupczynski Y. ComPath Study Group. 2015. Characterization of ESBL-and AmpC-producing Enterobacteriaceae from diseased companion animals in Europe. *Microb Drug Resist.* 21(6):643-650.
- Bubenik LJ, Hosgood GL, Waldron DR, Snow LA. 2007. Frequency of urinary tract infection in catheterized dogs and comparison of bacterial culture and susceptibility testing results for catheterized and noncatheterized dogs with urinary tract infections. *J Am Vet Med Assoc.* 231(6):893-899.
- Bubenik L, Hosgood G. 2008. Urinary tract infection in dogs with thoracolumbar disc herniation and urinary bladder dysfunction managed by manual expression, indwelling catheterization or intermittent catheterization. *Vet Surg.* 37(8):791-800.
- Buckland EL, O'Neill D, Summers J, Mateus A, Church D, Redmond L, Brodbelt D. 2016. Characterisation of antimicrobial usage in cats and dogs attending UK primary care companion animal veterinary practices. *Vet Rec.* 179(19):489.
- Budreckis DM, Byrne BA, Pollard RE, Rebhun RB, Rodriguez CO Jr, Skorupski KA. 2015. Bacterial urinary tract infections associated with transitional cell carcinoma in dogs. *J Vet Intern Med.* 29(3):828-833.

- Buffington CA, Chew DJ, Kendall MS, Sricavi PV, Thompson SB, Blaisdell JL, Woodworth BE. 1997. Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J Am Vet Med Assoc.* 210(1):46-50.
- Buffington CA, Westropp JL, Chew DJ, Bolus RR. 2006. Risk factors associated with clinical signs of lower urinary tract disease in indoor-housed cats. *J Am Vet Med Assoc.* 228(5): 722-725.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 39(6):1211-1233.
- Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-Pereira A, Sarmiento AE. 2012. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare- associated infection: a large cohort study. *BMC Infect Dis.* [acedido em 2018 Nov 26]. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-375>
- Chew DJ, DiBartola SP. 1998. Interpretation of canine and feline urinalysis (Nestlé Purina clinical handbook series). Wilmington (DE): The Gloyd Group, Inc.
- Chew D, Dibartola S, Schenck P. 2011. Canine and feline nephrology and urology. 2nd ed. Saint Louis (MO): Elsevier Saunders
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals—Fourth Edition: *VET08*. Wayne (PA): CLSI.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2019. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing—Twenty-ninth Edition. Approved Standard M100. Wayne (PA): CLSI.
- Damborg P, Broens EM, Chomel BB, Guenther S, Pasmans F, Wagenaar JA, Weese JS, Wieler LH, Windahl U, Vanrompay D, Guardabassi L. 2016. Bacterial zoonoses transmitted by household pets: state-of-the-art and future perspectives for targeted research and policy actions. *J Comp Pathol.* 155(1):S27-S40.
- Defauw PAM, Van de Maele I, Duchateau L, Polis IE, Saunders JH, Daminet S. 2011. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg.* 13(12):967-975.
- Defontis M, Bauer N, Failing K, Moritz A. 2013. Automated and visual analysis of commercial urinary dipsticks in dogs, cats and cattle. *Res Vet Sci.* 94(3):440-445.
- Dorsch R, Remer C, Sauter-Louis C, Hartmann K. 2014. Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs. *Tierärztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 42(4):231-239.
- Dorsch R, von Vopelius-Feldt C, Wolf G, Straubinger RK, Hartmann K. 2015. Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10-year period. *Vet Rec.* 176(8):201.

- Dowling PM. 1996. Antimicrobial therapy of urinary tract infections. *Can Vet J.* 37(7):438-441.
- Dowling PM. 2013. Aminoglycosides and aminocyclitols. In Giguère S, Prescott J, Dowling P, editors. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; p. 233-256.
- [EAU] European Association of Urology. 2017. Guidelines on urological infections. [acedido em 2018 Out 29]. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
- [EUCAST] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2020. Intrinsic resistance and unusual phenotypes version 3.2. [atualizado 2020 Fev; acedido em 2020 Out1]. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2020/Intrinsic_Resistance_and_Unusual_Phenotypes_Tables_v3.2_20200225.pdf
- [EMA] European Medicines Agency. 2018. Reflection paper on use of aminoglycosides in animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health.[atualizado em 2018 Jul 5; acedido em 2020 Out 1]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-aminoglycosides-animals-european-union-development-resistance-impact-human_en.pdf
- [EMA] European Medicines Agency. 2018. Reflection paper on off-label use of antimicrobials in veterinary medicine in the European Union. [atualizado em 2018 Nov 21; acedido em 2020 Out 1]. <https://www.ema.europa.eu/en/off-label-use-antimicrobials-veterinary-medicine-european-union>
- Faires MC, Traverse M, Tater KC, Pearl DL, Weese JS. 2010. Methicillin -resistant and – susceptible *Staphylococcus aureus* infections in dogs. *Emerg Infect Dis.* 16(1):69-75.
- Féria CP, Correia JD, Machado J, Vidal R, Gonçalves J. 2000. Urinary tract infection in dogs. Analysis of 419 urocultures carried out in Portugal. *Adv Exp Med Biol.* 485:301-304.
- Forrester SD, Troy GC, Dalton MN, Huffman JW, Holtzman G. 1999. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *J Vet Intern Med.* 13(6):557-560.
- Gatoria IS, Saini NS, Rai TS, Dwivedi PN. 2006. Comparision of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis. *J Small Anim Practi.* 47(12):727-732.
- Gerber B, Boretti FS, Kley S, Laluha P, Müller C, Sieber N, Unterer S, Wenger M, Flückiger M, Glaes T, Reusch CE. 2005. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract.* 46(12):571-577.
- Gibson JS, Morton JM, Cobbold R, Sidjabat HE, Filippich LJ, Trott DJ. 2008. Multidrug-Resistant *E. coli* and *Enterobacter* extraintestinal infection in 37 dogs. *J Vet Intern Med.* 22(4):844-850.

- Giguère S. 2013. Antimicrobial drug action and interaction: an introduction. In Giguère S, Prescott J, Dowling P, editors. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; p. 3-10.
- Giguère S, Dowling PM. 2013. Fluoroquinolones. In Giguère S, Prescott J, Dowling P, editors. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; p. 295-314.
- Griffin DW, Gregory CR. 1992. Prevalence of bacterial urinary tract infection after perineal urethrostomy in cats. J Am Vet Med Assoc. 200(5):681-684.
- Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. 2004. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. J Antimicrob Chemother. 54(2):321-332.
- Hall JL, Holmes MA, Baines SJ. 2013. Prevalence and antimicrobial resistance of canine urinary tract pathogens. Vet Rec. 173(22):549.
- Hamaide AJ, Martinez SA, Hauptman J, Walker RD. 1998. Prospective comparison of four sampling methods (cystocentesis, bladder mucosal swab, bladder mucosal biopsy, and urolith culture) to identify urinary tract infections in dogs with urolithiasis. J Am Anim Hosp Assoc. 34(5):423-430.
- Hernandez J, Bota D, Farbos M, Bernardin F, Ragetly G, Médaille C. 2014. Risk factors for urinary tract infection with multiple drug-resistant *Escherichia coli* in cats. J Feline Med Surg. 16(2):75-81.
- Hillier A, Lloyd DH, Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt E, Guardabassi L, Papich MG, Rankin S, Turnidge JD, et al. 2014. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases). Vet Dermatol. 25(3):163-e43.
- Hubka P, Boothe DM. 2011. In vitro susceptibility of canine and feline *Escherichia coli* to fosfomycin. Vet Microbiol. 149(1-2):277-282.
- Hughes LA, Williams N, Clegg P, Callaby R, Nutall T, Coyne K, Pinchbeck G, Dawson S. 2012. Cross-sectional survey of antimicrobial prescribing patterns in UK small animal veterinary practice. Prev Vet Med. 104(3-4):309-316.
- Hugonnard M, Chalvet-Monfray K, Dernis J, Pouzot-Nevoret C, Barthélémy A, Vialard J, Goy-Thollot I. 2013. Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study. J Feline Med Surg. 15(10):843-848.
- International Society for Companion Animal Infectious Diseases: Guidelines. 2019. [accedido em 2019 Maio 28]. <http://iscaid.org/guidelines>
- Johnson JR, O'Bryan TT, Low DA, Ling G, Delavari P, Fasching P, Russo TA, Carlino U, Stell AL. 2000. Evidence of commonality between canine and human extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains that express *papG* allele III. Infect Immun. 68 (6): 3327-3336.

- Johnson JR, Owens K, Gajewski A, Clabots C. 2008. *Escherichia coli* colonization patterns among human household members and pets, with attention to acute urinary tract infection. J Infect Dis. 197(2):218-224.
- Kruger JM, Osborne CA. 1990. The role of viruses in feline lower urinary tract disease. J Vet Intern Med. 4(2):71-78.
- Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, Wickstrom SL, Johnston GR, Fletcher TF, Brown PA. 1991. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. J Am Vet Med Assoc. 199(2):211-216.
- Lappin MR, Blondeau J, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Lloyd DH, Papich MG, Rankin SC, Sykes JE, Turnidge J, et al. 2017. Antimicrobial use guidelines for treatment of respiratory tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. J Vet Intern Med. 31(2):279-294.
- Lee NLS, Yuen KY, Kumana CR. 2001. B- Lactam antibiotic and β -lactamase inhibitor combinations. JAMA. 285(4):386-388.
- Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP. 2001. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. J Am Vet Med Assoc. 218(9):1429-1435.
- Ling GV, Norris CR, Franti CE, Eisele PH, Johnson PL, Ruby AL, Jang SS. 2001. Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969-1995). J Vet Intern Med. 15(4):341-347.
- Litster A, Moss SM, Honnery M, Rees B, Trott DJ. 2007. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. Vet Microbiol. 121(1-2):182-188.
- Litster A, Moss SM, Honnery M, Rees B, Edingloh M, Trott DJ. 2007. Clinical efficacy and palatability of pradofloxacin 2,5% oral suspension for the treatment of bacterial lower urinary tract infections in cats. J Vet Intern Med. 21(5):990-995.
- Litster AL, Moss SM, Platell JL, Trott DJ. 2009. Occult bacterial lower urinary tract infections in cats- urinalysis and culture findings. Vet Microbiol. 136(1-2):130-134.
- Litster AL, Thompson MF, Moss SM, Trott DJ. 2011. Feline bacterial urinary tract infections: an update on an evolving clinical problem. Vet J. 187(1):18-22.
- Lulich JP, Osborne CA. 2004. Urine culture as a test for cure: why, when and how? Vet Clin North Am Small Anim Pract. 34(4):1027-1041.
- Lund HS, Krontveit RI, Halvorsen I, Eggertsdóttir AV. 2013. Evaluation of urinalyses from untreated adult cats with lower urinary tract disease and healthy control cats: predictive abilities and clinical relevance. J Feline Med Surg. 15(12):1086-1097.

- Lund HS, Skogtun G, Sørum H, Eggertsdóttir AV. 2015. Antimicrobial susceptibility in bacterial isolates from Norwegian cats with lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg.* 17(6):507-515.
- Maaland M, Guardabassi L. 2011. *In vitro* antimicrobial activity of nitrofurantoin against *Escherichia coli* e *Staphylococcus pseudointermedius* isolated from dogs and cats. *Vet Microbiol.* 151(3-4):396-399.
- MacDonald V. 2009. Chemotherapy: managing side effects and safe handling. *Can Vet J.* 50(6):665-668.
- Maddison JE, Watson ADJ, Elliott J. 2008. Antibacterial drugs. In Maddison JE, Page SW, Church DB, editors. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; p. 148-185
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, et al. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 18(3):268-281.
- Marques C., Gama, L.T., Belas, A., Bergström, K., Beurlet, S., Briend-Marchal, A., Broens. E.M., Costa, M., Criel, D., Damborg, P, et al. 2016. European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet Res.* 12(1): 213.
- Marques C, Belas A, Franco A, Aboim C, Gama LT, Pomba C. 2018. Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 years retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 73(2):377-384.
- Martinez-Ruzafa I, Kruger JM, Miller R, Swenson CL, Bolin CA, Kaneene JB. 2012. Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats. *J Feline Med Surg.* 14(10):729-740.
- Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. 2007. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 9(2):124-132.
- McEwen SA, Collignon PJ. 2018. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr.* 6(2). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
- Morley PS, Apley MD, Besser TE, Burney DP, Fedorka-Cray PJ, Papich MG, Traub-Dargatz JL, Weese JS. 2005. ACVIM Consensus statement: antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J Vet Intern Med.* 19(4):617-629.
- Moyaert H, Morrissey I, de Jong A, El Garch F, Klein U, Ludwig C, Thiry, J, Youala M. 2017. Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in dogs and cats across Europe: ComPath results. *Microb Drug Resist.* 23(3):391-403.

- Norris CR, Williams BJ, Ling GV, Franti CE, Johnson DL, Ruby AL. 2000. Recurrent and persistent urinary tract infections in dogs: 383 cases (1969-1995). *J Am Anim Hosp Assoc.* 36(6):484-492.
- Ogeer-Gyles J, Mathews K, Weese JS, Prescott JF, Boerlin P. 2006. Evaluation of catheter-associated urinary tract infections and multi-drug-resistant *Escherichia coli* isolates from the urine of dogs with indwelling urinary catheters. *J Am Vet Med Assoc.* 229(10): 1584-1590.
- [OHC] One Health Commission. 2018. What is One Health? [acedido em 2019 Fev. 5] https://www.onehealthcommission.org/en/why_one_health/what_is_one_health/.
- Olin SJ, Bartges JW. 2015. Urinary tract infections treatment/comparative therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 45(4):721-746.
- Osborne CA, Caywood DD, Johnston GR, Polzin DJ, Lulich JP, Kruger JM, Ulrich LK. 1996. Feline perineal urethrostomy: a potential cause of feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 26(3):535-549.
- Page SW, Maddison JE. 2008. Principles of clinical pharmacology. In Maddison JE, Page SW, Church DB, editors. *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2nd ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders; p. 1-26.
- Pallo- Zimmerman L, Byron J, Graves T. 2010. Fluoroquinolones: then and now. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 32-7; E1-E9. [acedido em 2018 Out .26]. <http://www.vetfolio.com/pharmacology/fluoroquinolones-then-and-now-compendium>
- Passmore CA, Sherington J, Stegemann MR. 2008. Efficacy and safety of cefovecin for the treatment of urinary tract infections in cats. *J Small Anim Pract.* 49(6):295-301.
- Paterson DL, Bonomo RA. 2005. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical up-date. *Clin Microbiol Rev.* 18(4):657-686.
- Pérez DS, Tapia MO, Soraci AL. 2014) Fosfomycin: uses and potentialities in veterinary medicine. *Open Vet J.* 4(1):26-43.
- Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, Mateus A, Moreno MA, Pyörälä S, Ružauskas M, et al. 2017. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *JAntimicrob Chemother.* 72(4):957-968.
- Prescott JF. 2013a. Beta-lactam antibiotics: penam penicilins. In Giguère S, Prescott J, Dowling P, editors. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; p. 135-152.
- Prescott JF. 2013b. Beta-lactam antibiotics: cephalosporins. In Giguère S, Prescott J, Dowling P, editors. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; p. 153-174.

- Prescott JF. 2013c. Other beta-lactam antibiotics: beta-lactamase inhibitors, carbapenems and monobactams. In Giguère S, Prescott J, Dowling P, editors. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; p. 175-188.
- Prescott JF. 2013d. Sulfonamidas, diaminopyrimidines, and their combinations. In Giguère S, Prescott J, Dowling P, editors. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 5th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; p. 279-294.
- Pressler BM, Vaden SL, Lane IF, Cowgill LD, Dye JA. 2003. *Candida* spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. *J Am Anim Hosp Assoc.* 39(3):263-270.
- Rampacci E, Bottinelli M, Stefanetti V, Hyatt DR, Sgariglia E, Coletti M, Passamonti F. 2018. Antimicrobial susceptibility survey on bacterial agents of canine and feline urinary tract infections: weight of the empirical treatment. *J Glob Antimicrob Resist.* 13:192-196.
- Regula G, Torriani K, Gassner B, Stucki F, Müntener CR. 2009. Prescription patterns of antimicrobials in veterinary practices in Switzerland. *J Antimicrob Chemother.* 63(4): 805-811.
- Reppas G, Foster SF. 2016a. Practical urinalysis in the cat: 1: urine macroscopic examination “tips and traps”. *J Feline Med Surg.* 18(3):190-202.
- Reppas G, Foster SF. 2016b. Practical urinalysis in the cat: 2: urine microscopic examination “tips and traps”. *J Feline Med Surg.* 18(5):373-385.
- Rubin JE, Gaunt MC. 2011. Urinary tract infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus pseudointermedius* in a dog. *Can Vet J.* 52(2):162-164.
- Sævik BK, Trangerud C, Ottesen N, Sørum H, Eggertsdóttir AV. 2011. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg.* 13(6):410-417.
- Schwarz S, Loeffler A, Kadlec K. 2016. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Vet Dermatol.* 28(1):82-e19.
- Seguin MA, Vaden SL, Altier C, Stone E, Levine JF. 2003. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989-1999). *J Vet Intern Med.* 17(5):622-631.
- Smee N, Loyd K, Grauer G. 2013a. UTIs in small animal patients: part 1: etiology and pathogenesis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 49(1):1-7.
- Smee N, Loyd K, Grauer G. 2013b. UTIs in small animal patients: part 2: diagnosis, treatment and complications. *J Am Anim Hosp Assoc.* 49(2):83-94.
- Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, Haesebrouck F, Butaye P. 2010. Broad-spectrum β -lactamases among Enterobacterales of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. *FEMS Microbiol Rev.* 34(3): 295-316.

- Sørensen TM, Bjørnvad CR, Cordoba G, Damborg P, Guardabassi L, Siersma V, Bjerrum L, Jessen LR 2018. Effects of diagnostic work-up on medical decision-making for canine urinary tract infection: an observational study in Danish small animal practices. *J Vet Intern Med.* 32(2):743-751.
- Stegemann MR, Passmore CA, Sherington J, Lindeman CJ, Papp G, Weigel DJ, Skogerboe TL. 2006. Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended- spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 50(7):2286-2292.
- Suárez C, Gudiol F. 2009. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 27(2):116-129.
- Sweeney MT, Lubbers BV, Schwarz S, Watts JL. 2018. Applying definitions for multidrug resistance, extensive drug resistance and pandrug resistance to clinically significant livestock and companion animal bacterial pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 73(6):1460-1463.
- Swenson CL, Boisvert AM, Kruger JM, Gibbons-Burgener SN. 2004. Evaluation of modified Wright-staining of urine sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in dogs. *J Am Vete Med Assoc.* 224(8):1282-1289.
- Swenson CL, Boisvert AM, Gibbons-Burgener SN, Kruger JM. 2011. Evaluation of modified Wright-staining of dried urine sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in cats. *Vet Clin Pathol.* 40(2):256-264.
- Teichmann-Knorrn S, Reese S, Wolf G, Hartmann K, Dorsch R. 2018. Prevalence of feline urinary tract pathogens and antimicrobial resistance over five years. *Vet Rec.* 183(1):21.
- Thompson MF, Litster AL, Platell JL, Trott DJ. 2011. Canine bacterial urinary tract infections: new developments in old pathogens. *Vet J.* 190(1):22-27.
- Torres SM, Diaz SF, Nogueira SA, Jessen C, Polzin DJ, Gilbert SM, Horne KL. 2005. Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *J Am Vet Med Assoc.* 227(2):239-243.
- Vail DM, Allen TA, Weiser G. 1986. Applicability of leucocyte esterase test strip in detection of canine pyuria. *J Am Vet Med Assoc.* 189(11):1451-1453.
- van Duijkeren E, Schink AK, Roberts MC, Wang Y, Schwarz S. 2018. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Microbiol Spectr.* 6(1). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0019-2017.
- Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Hillier A, Lloyd DH, Papich MG, Rankin SC, Turnidge JD, et al. 2011. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Vet Med Int.* 2011:263768. doi: 10.4061/2011/263768.

- Weese JS, Giguère L, Guardabassi L, Morley PS, Papich M, Ricciuto DR, Sykes JE. 2015. ACVIM Consensus statement on therapeutic antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance. *J Vet Intern Med.* 29(2):487-498.
- Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Guardabassi LG, Gumley N, Papich MG, Jessen LR, Lappin M, Rankin SC, Westropp JL, et al. 2019. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Vet J.* 247: 8-25.
- Westropp JL. 2011. Feline idiopathic cystitis. In Bartges J, Polzin D, editors. *Nephrology and urology of small animals.* Chichester, UK: Wiley-Blackwell; p. 745-754.
- Westropp JL, Sykes JE, Irom S, Daniels JB, Smith A, Keil D, Settje T, Wang Y, Chew DJ. 2012. Evaluation of the efficacy and safety of high dose short duration enrofloxacin treatment regimen for uncomplicated urinary tract infections in dogs. *J Vet Intern Med.* 26(3):506-512.
- Wilson BJ, Norris JM, Malik R, Martin PA, Wigney DI, Baral RM, Govendir M. 2006. Susceptibility of bacteria from feline and canine urinary tract infections to doxycycline and tetracycline concentrations attained in urine four hours after dosage. *Aust Vet J.* 84 (1-2):8-11.
- Wong C, Epstein SE, Westropp JL. 2015. Antimicrobial susceptibility patterns, in urinary tract infections in dogs (2010-2013). *J Vet Intern Med.* 29(4):1045-1052.
- [WHO] World Health Organization. 2019. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision. [atualizado em 2019; aceso em 2020 Ago 21]. <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>
- [WHO] World Health Organization. 2017. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. [atualizado em 2017; aceso em 2019 Jan 26]. <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
- Wynn SG, Witzel AL, Bartges JW, Moyers TS, Kirk CA. 2015. Prevalence of asymptomatic urinary tract infections in morbidly obese dogs. *Peer J*; [aceso em 2018 Nov 22]. <https://doi.org/10.7717/peerj.1711>

Anexo 1 – Inquérito epidemiológico do estudo 1

Estudo Prospectivo de ITU - LRAB

DADOS PROPRIETÁRIO

Data: _____ Código: _____

Nome: _____ Telemóvel: _____

Código postal: _____ - _____ CAMV de referência: _____

Existem profissionais de saúde no agregado familiar: ☐ Sim ☐ Não

Se sim: ☐ Médico ☐ Veterinário ☐ Enfermeiro ☐ Enf. Veterinário ☐ Outro: _____

Existiram internamentos ou frequentes a hospitais/centros de saúde no agregado: ☐ Sim ☐ Não

Alguém no agregado familiar já teve infecção do tracto urinário: ☐ Sim ☐ Não

Se sim, quem? _____ Data do último episódio: ____/____/____

É recorrente (≥ 3 episódios/ano)? ☐ Sim ☐ Não

Alguém no agregado é/foi medicado com antibióticos no:

Último mês: ☐ Sim ☐ Não ; Último ano: ☐ Sim ☐ Não; Cronicamente: ☐ Sim ☐ Não

Se sim, qual(s): _____

DADOS ANIMAL

Nome: _____ Espécie: ☐ Cão ☐ Gato Data Nascimento: ____/____/____ Raça: _____

Género: ☐ Macho ☐ Fêmea; Estado castração: ☐ Inteiro ☐ Esterilizado ☐ Não sabe

Temperamento: ☐ Calmo ☐ Nervoso ☐ Medroso ☐ Agressivo

Nível de actividade: ☐ Muito activo ☐ Activo ☐ Pouco activo ☐ Muito pouco activo

Alimentação: ☐ Comercial fisiológica ☐ Caseira ☐ Comercial de prescrição médica

☐ Seca ☐ Húmida

Vive com mais animais: ☐ Sim ☐ Não Quais/Quantos: _____

Acesso ao exterior: ☐ indoor exclusivo ☐ indoor/outdoor ☐ outdoor exclusivo

Se gato: Quantos litters: _____ Frequência de limpeza: _____ Quantas gamela de água: _____

Se cão: Frequência de passeio: _____

CONSULTA

Animal: ☐ Comunidade ☐ Hospitalizado sem algaliação ☐ Hospitalizado com algaliação

Se comunidade, motivo da consulta: _____

Se hospitalizado, tempo de hospitalização (dias): _____

motivo de hospitalização inicial: _____

motivo de algaliação: _____

motivo de suspeita de ITU: _____

Hidratação: ☐ Normal ☐ Hiper-hidratado ☐ ____% Desidratado Temperatura: _____

Condição Corporal: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9

Anexo 1 (continuação) - Inquérito epidemiológico do estudo 1

Estudo Prospectivo de ITU - LRAB

CONSULTA

Sinais clínicos: ☐ Disúria ☐ Hematúria ☐ Estrangúria ☐ Polaquiúria ☐ Polídipsia ☐ Poliúria

Outros: _____

É o primeiro episódio: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Já teve ITU diagnosticadas anteriormente: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Se sim, quantas vezes no último ano: ☐ < 3 ☐ ≥ 3

Tem alterações anatómicas do TU: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe Quais: _____

Tem doença concomitantes: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Se sim, Que doença(s) : ☐ Diabetes *mellitus* ☐ Urolítase ☐ Prostatite

☐ Bexiga neurogénica ☐ Pielonefrite

Outra(s): _____

ANTIBIOTERAPIA ANTERIOR

O animal esteve sob antibioterapia, no mês anterior: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

no ano anterior: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

cronicamente: ☐ Sim ☐ Não; se sim, à quanto tempo: _____

Qual a razão da antibioterapia: _____

Quais os antibióticos e qual posologia: _____

Hospitalizações recentes: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe;

se sim, qual a duração: _____ motivo: _____ e data: ____/____/____

TRATAMENTO

Terapêutica instituída:

Fármaco	Dose	Via	Frequência	Duração

Ração: _____

Data prevista de reavaliação: ____/____/____

Anexo 1 (continuação) - Inquérito epidemiológico do estudo 1

Estudo Prospectivo de ITU - LRAB

SEGUIMENTO

Resolução:

Urianálises:

Urocultura:

Bactéria: _____ ; Quantificação: _____ ;